



Maria João Veloso Igreja

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapia combinada para o tratamento do cancro da mama HER2 positivo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Joana Cabral, da Dra. Florbela Braga e da Professora Doutora Teresa Dinis apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Maria João Veloso Igreja**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapia combinada para o tratamento do cancro da mama HER2 positivo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Joana Cabral, da Dra. Florbela Braga e da Professora Doutora Teresa Dinis apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Maria João Veloso Igreja, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014182711, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapia combinada para o tratamento do cancro da mama HER2 positivo” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2017.



(Maria João Veloso Igreja)

## Agradecimentos

---

Nos tempos em que vivo, as pessoas fazem críticas de modo espontâneo, demasiado facilmente, como se fosse algo rotineiro. E agradecer? Raramente ...

Quero agradecer à minha família pela compreensão e paciência durante esta última fase e também pela ajuda e apoio durante todo o meu percurso académico.

A todos os meus amigos e, em especial, às minhas amigas de faculdade que sempre me acompanharam e incentivaram a continuar e nunca desistir das minhas ambições.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que me recebeu da melhor forma, me orientou durante estes anos e me proporcionou um ensino de alta qualidade.

À Professora Doutora Teresa do Carmo Pimenta Dinis e Silva, pela simpatia, disponibilidade e apoio na elaboração da monografia.

À Doutora Florbela Braga e a toda a equipa técnica do IPO-Porto, que me receberam da melhor forma possível, pela ajuda, simpatia e orientação que me prestaram.

À Doutora Joana Rodrigues Melo Cabral e a toda a equipa da Farmácia Tavares, da Guarda, que me proporcionaram, durante o meu estágio, momentos incríveis de aprendizagem e convívio e sempre me incentivaram a melhorar.

E por fim ... Obrigada, Coimbra!

## Índice

### RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Lista de Abreviaturas ..... | 8  |
| 1. Introdução.....          | 9  |
| 2. Análise SWOT .....       | 10 |
| 2.1. Análise Interna.....   | 11 |
| 2.1.1. Pontos Fortes.....   | 11 |
| 2.1.2. Pontos Fracos .....  | 13 |
| 2.2. Análise Externa.....   | 14 |
| 2.2.1. Oportunidades .....  | 14 |
| 2.2.2. Ameaças.....         | 16 |
| 3. Casos Práticos.....      | 17 |
| 3.1. Caso Prático 1 .....   | 17 |
| 3.2. Caso Prático 2 .....   | 18 |
| 3.3. Caso Prático 3 .....   | 18 |
| 4. Conclusão.....           | 19 |
| Bibliografia .....          | 20 |

### RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

|   |    |
|---|----|
| Lista de Abreviaturas .....   | 22 |
| 1. Introdução.....  | 24 |
| 2. Instituto Português de Oncologia do Porto.....   | 24 |
| 3. Serviços Farmacêuticos do IPOPFG, E.P.E.....   | 25 |
| 3.1. Localização das instalações, horário de funcionamento e organização do espaço físico dos Serviços Farmacêuticos..... | 25 |
| 3.2. Recursos humanos .....   | 26 |
| 3.3. Sistema informático.....   | 26 |
| 4. Gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos.....   | 26 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 5.     | Sistemas de distribuição de medicamentos .....                    | 27 |
| 5.1.   | Distribuição Tradicional ou Clássica.....                         | 27 |
| 5.2.   | Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....              | 27 |
| 5.3.   | Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial ..... | 28 |
| 6.     | Distribuição em regime de ambulatório.....                        | 28 |
| 7.     | Farmacotecnia .....   | 30 |
| 7.1.   | Unidade Centralizada de Quimioterapia.....                        | 30 |
| 7.2.   | Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPNE).....    | 31 |
| 7.3.   | Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE).....         | 31 |
| 8.     | Ensaio Clínicos.....  | 32 |
| 9.     | Análise SWOT (Anexo 7) .....                                      | 33 |
| 9.1.   | Análise Interna .....   | 33 |
| 9.1.1. | <i>Pontos Fortes</i> .....  | 33 |
| 9.1.2. | <i>Pontos Fracos</i> .....  | 33 |
| 9.2.   | Análise Externa .....   | 33 |
| 9.2.1. | <i>Oportunidades</i> .....  | 33 |
| 9.2.2. | <i>Ameaças</i> .....  | 34 |
| 10.    | Conclusão .....   | 34 |
|        | Bibliografia .....  | 36 |
|        | Índice de Anexos .....  | 38 |
|        | Anexos .....  | 39 |

## MONOGRAFIA

|    |  |    |
|----|--|----|
|    | Lista de Abreviaturas .....                                    | 45 |
|    | Resumo .....   | 47 |
|    | Abstract .....   | 48 |
| 1. | Introdução.....  | 49 |
| 2. | Terapia direcionada.....                                       | 50 |
| 3. | Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano ..... | 50 |

|  |    |
|--|----|
| 4. Terapia Neoadjuvante vs Terapia Adjuvante ..... | 52 |
| 5. Trastuzumab .....                               | 53 |
| 5.1. HERA trial.....                               | 54 |
| 5.2. Resistências ao tratamento .....              | 55 |
| 6. Pertuzumab .....                                | 55 |
| 7. Docetaxel .....                                 | 57 |
| 8. CLEOPATRA trial .....                           | 57 |
| 8.1. Doses e administração.....                    | 60 |
| 8.2. Reações adversas .....                        | 60 |
| 8.3. Cardiotoxicidade.....                         | 62 |
| 8.4. Gravidez .....                                | 62 |
| 8.5. Idosos.....                                   | 63 |
| 9. NEOSPHERE trial .....                           | 63 |
| 9.1. Doses e administração.....                    | 64 |
| 9.2. Reações Adversas .....                        | 65 |
| 9.3. Cardiotoxicidade.....                         | 66 |
| 10. TRYPHAENA trial.....                           | 66 |
| 10.1. Reações Adversas .....                       | 68 |
| 10.2. Cardiotoxicidade.....                        | 68 |
| 11. Perspetivas Futuras .....                      | 68 |
| 12. Custo do tratamento .....                      | 70 |
| 13. Conclusão .....                                | 71 |
| Bibliografia .....                                 | 73 |

**RELATÓRIO DE  
ESTÁGIO EM FARMÁCIA  
COMUNITÁRIA**



## Lista de Abreviaturas

---

EF – Exclusivo de Farmácias

FEFO – *“first expire, first out”*

FIFO – *“first in, first out”*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## I. Introdução

---

A farmácia comunitária e toda a equipa que a integra são cada vez mais fulcrais no âmbito da promoção da saúde, da informação e do uso racional do medicamento. <sup>1</sup> É um setor que oferece serviços de apoio, como a acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos. O farmacêutico comunitário contribui em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de casos de risco, deteção precoce de doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis. <sup>2</sup>

O estágio curricular é a vertente final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tendo em vista a aplicação dos conhecimentos adquiridos durante o curso e o confronto com a profissão propriamente dita. O início da atividade em ambiente de farmácia comunitária é sempre um pouco complicado, pois é uma rotina à qual não estamos habituados e um desafio em termos de interações interpessoais. A experiência de estagiar numa farmácia é muito interessante pois conseguimos partilhar muito do que aprendemos durante os 5 anos e recebemos em troca todas as instruções para o fazer corretamente.

A farmácia que me recebeu neste estágio foi a Farmácia Tavares, localizada na Avenida Cidade de Safed, na Guarda, aberta de segunda a sábado das 8h30 às 21h. O meu estágio teve a duração de 635h sob a orientação da Dra. Joana Rodrigues Melo Cabral, diretora técnica da farmácia. Com este relatório pretendo fazer uma análise do meu estágio, do funcionamento da farmácia e da contribuição do farmacêutico para a Saúde Pública. Esta análise foi feita segundo uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), ou seja, uma análise crítica dos pontos fortes, fracos, das oportunidade e ameaças.

## 2. Análise SWOT

---

A análise SWOT permite fazer uma análise interna e externa de um determinado ambiente, como é o caso do estágio curricular. A análise interna relaciona os pontos fortes e os fracos e a análise externa as oportunidades e as ameaças.

Em baixo encontra-se uma tabela com todos esses pontos relativos ao meu estágio e posteriormente a análise crítica e concisa de todos esses pontos.

Tabela I. Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

|                        | <b>Pontos Fortes</b>  | <b>Pontos Fracos</b>   |
|------------------------|---|--|
| <b>Análise Interna</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• A equipa;</li><li>• Empenho e interesse;</li><li>• Proximidade utente-farmacêutico;</li><li>• Atendimento;</li><li>• Sifarma2000®;</li><li>• Aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks;</li><li>• Receituário.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Falta de experiência e de treino em atendimento e aconselhamento;</li><li>• Lacunas na formação académica;</li><li>• Desconhecimento dos nomes comerciais, dosagens e posologia.</li></ul> |
|                        | <b>Oportunidades</b>  | <b>Ameaças</b>   |
| <b>Análise Externa</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aquisição de novos conhecimentos;</li><li>• Realização de manipulados</li><li>• Outros serviços farmacêuticos;</li><li>• Formações.</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Publicidade;</li><li>• Falta de medicamentos nos fornecedores;</li><li>• Conjuntura económica do país.</li></ul>   |

## 2.1. Análise Interna

### 2.1.1. Pontos : ortes

- A equipa

A equipa da Farmácia Tavares é uma equipa dinâmica, heterogénea, competente, preocupada em agradar os utentes e extremamente simpática. A minha integração na equipa foi relativamente fácil devido ao facto de já a conhecer, pela realização de um estágio de verão, em 2015.

Tiveram sempre o cuidado de me explicar todos os procedimentos e esclareceram todas as dúvidas que foram surgindo. Mostraram constantemente dedicação e disponibilidade em ajudar-me.

- Empenho e interesse

Ao longo do curso, aprendemos todo o conceito da profissão, toda a teoria à volta dela, mas o enquadramento prático só aparece no final do curso, no estágio. Nos primeiros dias, o nervosismo e o medo de errar estão muito presentes, mas, com o passar do tempo e com o carinho, tanto dos profissionais como dos utentes, acabam por desaparecer. Tentei desde o início ser observadora, curiosa e autodidata. Responsabilizei-me sempre pelo trabalho que me foi atribuído, sem medo de fazer perguntas e consolidando os conhecimentos adquiridos aquando da realização do mesmo.

- Proximidade utente-farmacêutico

É um dos objetivos mais importantes da profissão, o da criação de um relacionamento de proximidade com o utente, a fim de o poder aconselhar o mais corretamente possível e de aprender com ele. Esta relação pode fazer com que o utente ganhe preferência pela farmácia em questão e que a recomende. Dei o meu melhor na criação desta proximidade com o utente, mostrando interesse pela situação em questão e aconselhando-o da melhor maneira possível. A melhor forma de conquistar um utente é pela empatia, compreensão e partilha.

- Atendimento

O atendimento é a vertente mais emocionante do estágio, já que há exposição da nossa personalidade e dos nossos conhecimentos. Para além de ter de ser um atendimento profissional, há aspetos muito importantes que devemos ter em conta: deve sempre haver o objetivo de entender o utente e de saber o que pretende e

após esta fase há que concretizar o pedido, se possível, e além do mais mostrar prazer em ajudar; deve ser usado um discurso simples e claro, objetivo e conciso.

A minha experiência no atendimento foi muito boa. Consegui criar uma ligação com os clientes, ajudei no que pude dependendo do que procurassem e aconselhei de uma forma objetiva e clara. Fui melhorando o aconselhamento, tanto farmacológico como não farmacológico.

- Sifarma2000®

Já tinha tido contacto com este sistema informático no estágio de verão anterior e na semana da *Pharm Career* na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Foi desenvolvido por e para farmacêuticos, ferramenta esta que está envolvida na gestão e no atendimento aos utentes das farmácias comunitárias, oferecendo segurança e maior cuidado na dispensa do medicamento.<sup>3</sup>

Foram-me explicadas novamente todas as funcionalidades do programa e usei a maioria delas: receção de encomendas, criação de encomendas manuais, consulta da informação presente nas fichas de produto, consulta e alteração do stock mínimo e máximo dos produtos, realização de notas de devolução, regularização de notas de crédito, consulta e elaboração da listagem de verificação de prazos de validade, atendimento personalizado com informações científicas.

- Aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks

O início do estágio foi centrado num trabalho *BackOffice* com o objetivo de me familiarizar com o espaço e o medicamento. Comecei por fazer receção de encomendas, sob a orientação e as recomendações da equipa, de uma forma eficiente e rápida. Confirmei o estado dos produtos da encomenda e os prazos de validade. Qualquer um deles, se não conforme, era sujeito a devolução com a respetiva nota de devolução (em triplicado) com o produto, o fornecedor e o motivo de devolução. O fornecedor perante esta devolução emite uma nota de crédito no valor do produto ou envia-o novamente.

Após receção da encomenda, faz-se a sua arrumação, respeitando as condições de temperatura e humidade. Tive em conta também 2 princípios essenciais: o FIFO (*"first in, first out"*), ou seja, o primeiro produto a chegar é o primeiro a ser vendido e o FEFO (*"first expire, first out"*), ou seja, o produto com validade mais curta é o primeiro a ser vendido.

Existem 2 tipos de encomendas: as diárias e as manuais. As diárias são automaticamente realizadas pelo sistema que, sempre que um produto atinge o seu

stock mínimo, faz uma “proposta de encomenda” (analisada e alterada pelo farmacêutico responsável). As manuais são realizadas através de telefonema ou do sistema informático no decorrer de um atendimento, quando falta algum produto.

- Receituário

Deparei-me em vários atendimentos com prescrições médicas eletrónicas e manuais, procedendo sempre à verificação das mesmas. Verificava o prazo de validade da receita (30 dias ou 6 meses), a identificação do doente e o plano de comparticipação, caso fosse aplicado. Procedia então à dispensa, perguntando ao utente se tinha preferência por produtos de marca ou genéricos, caso se tratasse de uma utilização pela primeira vez. Caso fosse uma medicação habitual, ia ver à ficha do utente esta informação e, no caso de um medicamento genérico, consultava qual o laboratório que o utente fazia habitualmente.

No final do atendimento, fazia uma impressão no verso da receita de um conjunto de dados obrigatórios: a identificação da farmácia (carimbo), a assinatura do farmacêutico, a data de dispensa dos medicamentos, o preço total de cada medicamento dispensado e o valor total da receita e ainda a assinatura do utente. Aparecia ainda o encargo para o utente discriminado de cada medicamento, o valor de comparticipação do Estado de cada medicamento e por fim, o número de registo dos medicamentos dispensados, acompanhado dos seus códigos de barras.<sup>4</sup>

As receitas são carimbadas e assinadas por um dos farmacêuticos e são verificadas e agrupadas por plano de comparticipação, sendo emitido um verbete (“Verbete de identificação de lote”) quando cada lote está completo (30 receitas).

### 2.1.2. Pontos Fracos

- Falta de experiência e de treino em atendimento e aconselhamento

O primeiro contacto com os utentes no balcão é um misto de entusiasmo e nervosismo, pois a probabilidade de falhar no aconselhamento é alta, devido à pouca formação a este nível. Senti este misto de emoções, aliadas ao medo de errar ou de transmitir uma informação errada. Foi muito importante a observação da equipa durante o atendimento e daí consegui reter muitos dos aconselhamentos feitos por ela. Além disso, o Sifarma2000<sup>®</sup> dá algumas informações importantes para que o aconselhamento ao utente ocorra da melhor maneira possível.

- Lacunas na formação académica

Como já referi anteriormente, o MIFC dá muita ênfase à preparação teórica dos alunos e resulta numa falta de formação em algumas áreas práticas, como o aconselhamento em farmácia comunitária. Encontrei várias áreas durante o meu estágio em que não me senti muito à vontade para aconselhar, como é o caso da puericultura, veterinária, dermocosmética e dispositivos médicos, muito requisitados na Farmácia Tavares. Nestas áreas tive de solicitar indicações aos membros da equipa para que me ajudassem a fazer um aconselhamento correto. Outra área que está insuficientemente desenvolvida no curso é a da automedicação e a da indicação farmacêutica. Grande parte da população automedica-se com medicamentos de venda livre, sem saber as repercussões dos mesmos. É nesta área (entre outras) que entram o farmacêutico e o seu aconselhamento do uso racional do medicamento.

- Desconhecimento dos nomes comerciais, dosagens e posologia

No início do estágio, tive dificuldade em associar os nomes comerciais aos princípios-ativos, já que durante o curso não é usual estudarmos os fármacos usando o seu nome comercial. Tinha uma ideia do nome dos mais utilizados, mas, no caso dos mais específicos, tive dificuldade em associar ao nome a sua indicação terapêutica.

Desconhecia a maioria dos regimes posológicos, informação muito importante no atendimento, tendo de recorrer a um membro da equipa ou ao Sifarma2000® para obter essa informação.

## **2.2. Análise Externa**

### **2.2.1. Oportunidades**

- Aquisição de novos conhecimentos e formações

Não só para os alunos, mas para todos os profissionais, as ciências da saúde estão sempre a evoluir e todos os seus intervenientes têm o dever de acompanhar essa evolução. O farmacêutico tem de se mostrar interessado em se manter atualizado a nível técnico e científico, pois é responsável pela educação dos utentes (promoção da saúde e aconselhamento do uso racional do medicamento).

Particpei em várias formações junto com a equipa da Farmácia Tavares, que tiveram grande importância nos meus atendimentos, pois foi mais fácil para mim

aconselhar certos produtos, identificando as vantagens dos mesmos em relação a outros semelhantes.

- Realização de manipulados

Tive a oportunidade de realizar alguns manipulados, embora não sejam muito solicitados na Farmácia Tavares. Fiz dois tipos de pomadas, muito semelhantes, uma contendo vaselina e ácido salicílico e a outra contendo a mais o propionato de clobetasol, de ação queratolítica e anti-inflamatória, para uso tópico, seguindo a técnica presente nas respectivas fichas de preparação.

Para ambas as pomadas, preenchi toda a ficha com o procedimento e quantidades utilizadas, arqueei a receita médica e o duplicado do rótulo da embalagem final. Calculei no final o PVP (Preço de Venda ao Público) do medicamento manipulado, com a posterior verificação por um dos membros da farmácia. O preço final calcula-se pela seguinte fórmula: <sup>5</sup>

$$\begin{array}{r} \text{valor das matérias-primas} \\ + \\ \text{valor calculado dos honorários} \quad \times 1,3 \quad + \text{IVA} \\ + \\ \text{valor do material de embalagem} \end{array}$$

- Outros serviços farmacêuticos

Fui responsável muitas das vezes pela determinação dos parâmetros bioquímicos dos utentes, como a pressão arterial, a glicémia e o colesterol, num gabinete privativo, reservado com todas as condições necessárias. A Farmácia Tavares disponibiliza estes testes, relevando a importância do farmacêutico na promoção da saúde. Fiz o acompanhamento destes parâmetros a utentes habituais e pude fazer a interpretação dos resultados obtidos e aconselhar algumas medidas não farmacológicas, como por exemplo: alimentação saudável, prática de exercício físico, ingestão de água, etc., e farmacológicas, como a adesão à terapêutica.



Fiz ainda parte de uma atividade promovida pela Câmara Municipal da Guarda, no Dia dos Avós e dos Netos, dia 26 de julho de 2017, iniciativa esta que promovia o convívio entre familiares e também outras atividades, como o caso dos rastreios de saúde. A Farmácia Tavares foi a farmácia escolhida e eu o elemento que a representaria neste dia. Realizei testes de glicémia e medi a tensão arterial a todos os que quiseram saber estes parâmetros de saúde.



Fig1. Participação no Dia dos Avós e dos Netos – medição da tensão arterial e da glicémia a todos os intervenientes.<sup>6</sup>

### 2.2.2. Ameaças

- Publicidade

Nos meios de comunicação, há diariamente dezenas de anúncios publicitários que passam e que são vistos/ouvidos por toda a população, acerca de MNSRM (medicamentos não sujeitos a receita médica). Este tipo de publicidade é responsável pela inclinação do utente para determinados produtos e por vezes culmina na compra do mesmo, sem considerar outros semelhantes e mais eficazes. O papel do farmacêutico fica limitado, pois o aconselhamento dado por ele pode não o “convencer” de que o produto publicitado que queria adquirir não seria o melhor para a sua situação específica.

- Falta de medicamentos nos fornecedores

Durante o estágio deparei-me com ruturas de *stocks* habituais em certos medicamentos, nos fornecedores. Apesar das tentativas de pedido destes medicamentos, na maioria das situações eles não foram dispensados. Este facto pode criar uma certa desconfiança do utente para com o farmacêutico, já que este falha na dispensa do produto. Na Farmácia Tavares, foi feita uma lista de todos os medicamentos esgotados/rateados e, todos os dias, um dos membros ligava para os fornecedores para pedir uma certa quantidade destes produtos, quando possível.

- Conjuntura económica do país

A diminuição do poder de compra pela população devido à redução de rendimentos é uma realidade que afeta a acessibilidade dos utentes aos cuidados de

saúde e, neste caso concreto, aos medicamentos. Durante o estágio, reparei em alguns casos, principalmente com idosos, em que optavam por comprar só um dos medicamentos prescritos ou em que questionavam o preço dos mesmos, a fim de saberem se conseguiam pagar tudo ou não.

Tudo isto tem um impacto a nível do lucro da farmácia – diminuição das margens de lucro e das participações do Estado, piorando a situação económica da farmácia.

### 3. Casos Práticos

---

Durante os 5 anos do MICF, foi dada a formação teórica necessária na área do medicamento e das ciências da saúde para um objetivo principal, o de formar farmacêuticos de excelência, com conhecimentos variados, responsáveis pela promoção da saúde. Após esta fase, vem a de aplicar todos os conhecimentos adquiridos no estágio curricular, confrontando os alunos com o mercado de trabalho propriamente dito, em particular o atendimento ao público.

Durante o meu estágio na Farmácia Tavares, tive a oportunidade de estar ao balcão e prestar cuidados farmacêuticos tais como o de partilhar informações complementares na dispensa de medicamentos prescritos pelo médico, avaliar sintomas, sugerir medidas não farmacológicas ou MNSRM, entre outros.

De seguida descrevo algumas situações práticas, que foram surgindo ao longo do estágio.

#### 3.1. Caso Prático I

Uma utente de sexo feminino dirigiu-se à farmácia, interessada em adquirir um suplemento à base de vitaminas para o seu filho, que se encontrava em época de exames e tinha dificuldade em se manter atento e motivado e ainda se sentia cansado.

##### **Intervenção farmacêutica**

A Absorvit<sup>®</sup> é uma marca reconhecida de suplementos alimentares sobre a qual tive a oportunidade de receber formação sobre os seus produtos mais requisitados. Pelo *feedback* dos utentes que usam esta marca, consegui perceber que é de confiança e de alta qualidade.

Aconselhei a esta utente, o Absorvit® Smart Neuro, um suplemento alimentar com 2 plantas principais: a *Rhodiola rosea* e a *Bacopa monniera*, e outros ingredientes como aminoácidos, minerais e vitaminas do complexo B. A vitamina B5 está indicada para um desempenho mental normal, a B2, B5, B6 e B12 contribuem para a redução do cansaço e da fadiga e a B1, B6, B12 e a biotina contribuem para a manutenção da função psicológica. O conjunto está indicado para períodos de esforço intelectual elevado.<sup>7</sup>



Fig2. Absorvit® Smart Neuro.<sup>7</sup>

Expliquei o modo de utilização, ou seja, teria de tomar 1 ampola por dia, ao pequeno-almoço, dissolvendo o conteúdo num copo de água, e aconselhei a começar o mais cedo possível para que o efeito desejado do suplemento ocorresse rapidamente. Em casos de maior necessidade, é aceitável a toma de 2 ampolas por dia (pequeno-almoço e almoço) durante os primeiros 10 dias.

### 3.2. Caso Prático 2

Um utente do sexo masculino recorreu à Farmácia Tavares com o objetivo de adquirir um produto para uma irritação na garganta.

#### Intervenção farmacêutica

Questionei o utente se sentia dor, desconforto ou prurido e se tinha mais algum sintoma, como cefaleia, corrimento ou obstrução nasal. O utente afirmou que sentia alguma dor e desconforto e não tinha outros sintomas.

Aconselhei o Spidifen EF (exclusivo em farmácias) de 400 mg (ibuprofeno) para o alívio da dor de garganta, de 8h em 8h após uma refeição, não excedendo os 3 comprimidos por dia, até ao alívio dos sintomas. Para além do anti-inflamatório/analgésico, aconselhei umas pastilhas Strepisils® para aliviar a irritação, questionando a preferência de sabor: mel e limão, laranja, limão, morango ou menta fresca. O utente optou pelos Strepisils® de mel e limão.



Fig3. Strepisils® de mel e limão.<sup>8</sup>

### 3.3. Caso Prático 3

Uma mãe dirigiu-se à farmácia com a filha de 10 anos, à procura de uma solução para as estrias da filha, localizadas nas coxas e barriga.

## Intervenção farmacêutica

As estrias ocorrem por rompimento da camada superficial da pele (colagénio) por mudanças bruscas de peso e volume. Esta criança, pelo relato da mãe, teve um crescimento abrupto nos últimos tempos, o que fez com que aparecessem muitas estrias na zona interna das coxas e na zona da barriga e anca. Expliquei à senhora que as estrias dividem-se em 2 tipos consoante a cor: as recentes, de cor vermelha (era o caso da criança) e as estabilizadas de cor branca. As primeiras respondem melhor aos tratamentos. Aconselhei o creme Velastisa® Antiestrias – Potenciador de elasticidade, indicado não só para cuidado e prevenção de estrias nas grávidas mas também em casos de perda ou ganho de peso na adolescência. É um creme que vai estimular a regeneração da pele e aumentar a produção de colagénio. Aconselhei o uso do creme 2 vezes por dia, de manhã e ao deitar, massajando a zona afetada até absorção total do creme.



Fig4. Velastisa® Antiestrias – Potenciador de elasticidade.<sup>9</sup>

## 4. Conclusão

---

Depois deste tempo todo de aquisição de conhecimentos e partilha de experiências, chega o fim, o fim de uma etapa e o início de outra. Fica então a sensação de objetivo cumprido e a curiosidade dos tempos que se avizinham.

A Farmácia Tavares foi o ponto crucial do meu estágio curricular, foi onde ganhei alguma experiência profissional e interpessoal e valorizei ainda mais a futura profissão que me espera, a de farmacêutico. Consegui aplicar muitos dos conhecimentos que adquiri durante o curso e tive interesse em pesquisar novas informações e melhorar o que precisava de ser melhorado. É muito importante dar o devido valor a este profissional, valorizar tudo o que faz e promove, confiar na sua palavra. Desempenhar a função de farmacêutico é ter conhecimento dos conceitos técnico-científicos, é aconselhar da melhor forma o utente e ser responsável. Dou relevância ao trabalho de equipa e à vontade de trabalhar de todos os membros e ao carinho com que me receberam na Farmácia Tavares.

Guardo comigo momentos muito importantes, desafiantes e de amizade e afeto.

## Bibliografia

---

1. INFARMED: Entidades. Licenciamentos. Farmacêuticos. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [consultado em 22 de julho de 2017].
2. Ordem dos Farmacêuticos: Áreas profissionais. A Farmácia Comunitária. Acessível em: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt> [consultado em 22 de julho de 2017].
3. Glintt: Sifarma. Acessível em: <http://www.gintt.com/pt> [consultado em 25 de julho de 2017].
4. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro. Acessível em <http://www.infarmed.pt> [consultado em 13 de julho de 2017].
5. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Acessível em <http://www.infarmed.pt> [consultado em 13 de julho de 2017].
6. Guarda TV: Vídeos. 7.º Encontro Avós e Netos Acessível. em: <http://video.mun-guarda.pt> [consultado em 12 de agosto de 2017].
7. Absorvit: Tónicos Cerebrais. Absorvit Smart Neuro. Acessível em: <http://www.absorvit.com> [consultado em 22 de julho de 2017].
8. Strepils: Produtos. Garganta irritada. Acessível em: <http://www.strepils.pt> [consultado em 22 de julho de 2017].
9. ISDIN: Produtos. Velastisa. Acessível em: <http://www.isdin.com> [consultado em 22 de julho de 2017].

**RELATÓRIO DE  
ESTÁGIO EM FARMÁCIA  
HOSPITALAR**

## Lista de Abreviaturas

---

AA – Assistentes Administrativos

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AO – Assistente Operacional

AUE – Autorização de Utilização Excepcional

CFL-h – Câmara de Fluxo Laminar horizontal

CFL-v – Câmara de Fluxo Laminar vertical

DIDDU – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EC – Ensaio Clínicos

FEFO – *“first expired, first out”*

FH – Farmacêutico Hospitalar

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional dos Medicamentos

FIFO – *“first in, first out”*

HEPA – *high efficiency particulate air filter*

IPO – Instituto Português de Oncologia

IPOPFG, E.P.E. – Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial

IRC – Insuficiência Renal Crónica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM – Medicamentos Manipulados

NIOSH – *National Institute for Occupational Safety and Health*

NP – Nutrição Parentérica

PAP – Programa de Ação Precoce

SC – Serviços Clínicos

SCP – Serviço de Cuidados Paliativos

SF – Serviços Farmacêuticos

SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SGICM – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TDT – Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica

UCQ – Unidade Centralizada de Quimioterapia

UPE – Unidade de Preparação de Estéreis

UPNE – Unidade de Preparação de Não Estéreis



## **I. Introdução**

---

Este relatório foi elaborado no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Descreve de uma forma geral o meu estágio em farmácia hospitalar no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto), caracterizando um pouco os setores por onde passei. Após uma breve descrição dos setores, farei uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) do estágio, indicando os seus pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças.

Para além da componente obrigatória, a de farmácia comunitária, quis experimentar uma área que há muito me intrigava, a de farmácia hospitalar no IPO-Porto. O objetivo deste estágio seria o de aplicar os conhecimentos adquiridos durante o curso, o de alcançar o máximo de conhecimentos possíveis e de passar por todos os setores existentes nos Serviços Farmacêuticos (SF).

## **2. Instituto Português de Oncologia do Porto**

---

Decorria o ano de 1907 quando em Portugal se deram os primeiros passos na organização da luta contra o cancro. O Professor Francisco Gentil foi o grande dinamizador do Instituto Português para o estudo do Cancro, reconhecido na Europa e Estados Unidos, onde estagiou e se especializou em oncologia.<sup>1</sup>

O IPO Porto iniciou as suas funções em abril de 1974 e tem como missão a prestação de cuidados de saúde, em tempo útil, centrada no doente, bem como a prevenção, a investigação, a formação e o ensino no domínio da oncologia, garantindo elevados níveis de qualidade, humanismo e eficiência.<sup>1,2</sup>

De forma a aumentar a qualidade dos serviços prestados aos seus doentes, o IPO-Porto organiza-se em unidades multidisciplinares por patologia, designadas por Clínicas de Patologia, que são a base de toda a estrutura assistencial (Anexo I).<sup>3</sup>

Com o objetivo de complementar a atividade clínica desenvolvida no IPO-Porto, o Instituto tem uma série de Serviços de Apoio que garantem os níveis de qualidade, humanismo e eficiência, como é o caso dos Serviços Farmacêuticos.<sup>4</sup>

### 3. Serviços Farmacêuticos do IPOFG, E.P.E

---

Segundo o Manual de Farmácia Hospitalar, os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são o serviço que assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino. <sup>5</sup>

Os Serviços Farmacêuticos do IPO-Porto garantem cuidados de excelência aos doentes, salvaguardando o controlo do circuito do medicamento e promovendo a evolução técnica e científica através da colaboração na investigação e ensino. <sup>6</sup>



Fig1. Logotipo dos Serviços Farmacêuticos do IPO-Porto.<sup>7</sup>

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) constituem uma estrutura importante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar e o farmacêutico hospitalar (FH) é o profissional que, habilitado com o grau de especialista, é responsável pela problemática do medicamento a nível hospitalar. A direção dos SFH é, obrigatoriamente, assegurada por um FH e no IPO-Porto, desde o ano 2002, encontra-se a cargo da Dra. Florbela Braga.<sup>7</sup>

#### 3.1. Localização das instalações, horário de funcionamento e organização do espaço físico dos Serviços Farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos do IPO-Porto encontram-se repartidos pela Farmácia Central, localizada no piso 1 do Edifício Principal e pela Farmácia de Ambulatório no piso 2 do Edifício de Medicina, junto ao Hospital de Dia. <sup>6</sup>

O horário de funcionamento dos SF encontra-se sob a forma de uma tabela, em anexo. (Anexo 2) Além deste horário, é destacado um farmacêutico hospitalar (rotatório) para fazer prevenção até às 24h. <sup>7</sup>

O espaço físico dos SF está dividido pelos seguintes setores: Distribuição Tradicional ou Clássica, Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ), Farmacotecnia (UPE e UPNE), Ambulatório, Ensaios Clínicos (EC) e um Serviço de Informação de Medicamentos. Todos estes, à exceção da Farmácia de Ambulatório, fazem parte da Farmácia Central.<sup>7</sup>

### 3.2. Recursos humanos

Os profissionais que constituem os Serviços Farmacêuticos são fulcrais ao bom funcionamento da Farmácia Hospitalar. A equipa é composta por 16 Farmacêuticos Hospitalares (FH), 18 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), 7 Assistentes Operacionais (AO) e 3 Assistentes Administrativos (AA).<sup>7</sup>

### 3.3. Sistema informático

O sistema informático usado pelo IPO-Porto é o *Glintt-Healthcare Solutions (Glintt HS)*. É uma ferramenta usada por todos os profissionais do hospital, de forma a aumentar a organização dos serviços e proporcionar uma comunicação cruzada entre eles. Para além deste sistema informático, e como forma de aumentar o bom funcionamento dos SF, é usado o SGICM (Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento), como forma de os diferentes setores comunicarem entre si.

## 4. Gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos

---

Os Serviços Farmacêuticos são responsáveis pela gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, garantindo a correta dispensa e utilização dos mesmos pelos doentes do hospital. A gestão de *stocks* é feita informaticamente, sendo que se este sistema falhar, terá de ser feita manualmente. A gestão compreende a seleção, a aquisição e a armazenagem, a distribuição e a dispensa ao doente. A seleção dos medicamentos é feita através de um Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) tendo em conta as necessidades terapêuticas dos doentes. Há certos medicamentos que não estão inseridos no FHNM, que são usados em situações clínicas especiais, ou seja, possuem custo elevado, indicação restrita ou não possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM).<sup>5</sup>

O farmacêutico hospitalar é responsável por conseguir medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos de alta qualidade e de baixo custo.<sup>5</sup>

## 5. Sistemas de distribuição de medicamentos

---

A distribuição de medicamentos tem como objetivo garantir o cumprimento da prescrição, monitorizar e garantir a administração correta; diminuir erros (administração de medicamentos não prescritos, troca da via de administração, erros de doses, etc.); racionalizar os custos; reduzir o tempo de enfermagem dedicado às tarefas administrativas e manipulação dos medicamentos. O FH tem um papel muito importante na distribuição de medicamentos pois é responsável pela validação da prescrição médica. Deve existir um registo para cada doente de toda a medicação que faz com o objetivo de ser monitorizada a sua terapêutica.<sup>5</sup>

### 5.1. Distribuição Tradicional ou Clássica

A distribuição tradicional consiste na dispensa de medicamentos a doentes em regime de internamento, de forma que estes serviços nunca tenham falta de medicação, ou seja, tem de haver um sistema de reposição de *stocks* envolvendo toda a Farmácia Central. O pedido da medicação é feito por um enfermeiro dos Serviços Clínicos (SC), a validação é feita por um FH e a preparação é feita por um TDT. Para além da distribuição de medicamentos, é feita também a distribuição de produtos como desinfetantes, colutórios, etc., e também de dispositivos médicos.<sup>5</sup>

### 5.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) é sinónimo de saída unidose, já que cada medicamento é enviado para os serviços em doses únicas, individualizadas. Os objetivos deste tipo de distribuição são aumentar a segurança do circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir o risco de interações, racionalizar melhor a terapêutica, proporcionar aos enfermeiros a oportunidade de dedicarem mais tempo aos cuidados dos doentes e menos nos aspetos relacionados com a gestão de medicamentos, atribuir mais corretamente os custos e reduzir desperdícios.<sup>8</sup>

Na DIDDU têm de estar presentes 2 FH (Posto 1 e Posto 2) com diferentes tarefas a desempenhar. No posto 1, validam as prescrições médicas, efetuam registos de consumo ao doente de medicamentos urgentes, resolvem possíveis faltas de medicação, dispensam e registam eritropoietinas prescritas em unidose, registam informaticamente as justificações de medicação e a conferência mensal das prescrições médicas de eritropoietinas dispensadas ao

serviço de hemodiálise. No posto 2, fazem a dispensa de todos os estupefacientes e psicotrópicos (Anexo 3) para os SC nos dias agendados, hemoderivados (Anexo 4), eritropoietinas (Anexo 5) para o serviço de hemodiálise e repõem o *stock* destas substâncias no setor de ambulatório, tratam dos empréstimos de e para outros hospitais e ainda substituem o FH destacado para o setor de ambulatório no seu intervalo de serviço. Sempre que tem disponibilidade, ajudam o FH do Posto I na validação de prescrições médicas.<sup>8</sup> No anexo 6 estão todas as ações do FH perante uma prescrição médica.

Uma outra função do FH na DDDU é a visita aos Serviços Clínicos, feita sempre que possível e em dias alternados, com o objetivo de avaliar as condições de armazenamento da medicação, de conferir de modo aleatório a medicação com o enfermeiro e de reavaliar o *stock* de recurso.<sup>8</sup>

### **5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial**

Fazem parte dos medicamentos sujeitos a legislação especial os estupefacientes e psicotrópicos, os hemoderivados, as eritropoietinas, os medicamentos extra-formulário, com indicações restritas ou elevado valor económico, os medicamentos que necessitam de formulário de autorização de prescrição, os medicamentos que necessitam de avaliação económica, os medicamentos que necessitam de autorização de utilização excepcional (AUE), os medicamentos que necessitam de um programa de acesso precoce (PAP) e os medicamentos usados em ensaios clínicos.<sup>8</sup>

## **6. Distribuição em regime de ambulatório**

---

Este tipo de distribuição encontra-se separado dos SF, denominando-se “Quimioterapia oral” e apresentando várias vantagens como a redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar, redução dos riscos inerentes a um internamento, como por exemplo as infeções nosocomiais, e também a possibilidade do doente continuar o tratamento no seu ambiente familiar.<sup>9</sup>

O regime em Ambulatório permite um controlo rigoroso dos perfis terapêuticos dos doentes do IPO, muito importante na vigilância de efeitos secundários graves e no incentivo à adesão dos doentes à terapêutica, resultando num ato farmacêutico para além da disponibilização da medicação. A comparticipação de certos medicamentos é de 100% se forem dispensados pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.<sup>5</sup>

Os medicamentos dispensados neste setor pertencem aos seguintes grupos farmacoterapêuticos: antineoplásicos (quimioterapia convencional, hormonoterapia e terapia direcionada); antivíricos; antifúngicos; antibióticos; antiparasitários; tuberculostáticos; fatores de crescimento; eritropoietinas; imunomoduladores; medicação para a Insuficiência Renal Crônica (IRC), acromegalia e deficiência na hormona de crescimento; alimentação artificial e medicamentos manipulados (MM).<sup>9</sup>

No IPO, os doentes dirigiam-se à farmácia de ambulatório, entregando a sua identificação, mais concretamente o número de doente, para que o FH responsável inserisse no sistema e acesse ao histórico de prescrições, ao esquema posológico, à calendarização e ao perfil terapêutico do doente em causa. Este tem também de ter em atenção alguma alteração do esquema terapêutico do doente e se há necessidade de apresentação de alguma justificação. Deve registar todas as dispensas.<sup>9</sup>

O FH deve aconselhar o doente para que haja uma utilização certa e segura dos medicamentos; deve informar acerca da importância da adesão à terapêutica, precauções a ter, da forma de administração, da dose, do horário e da duração de tratamento, da conservação e do manuseamento; deve precaver acerca da possibilidade de ocorrência de determinados efeitos secundários e, caso exista, aconselhar uma forma de os poder evitar ou diminuir.<sup>9</sup>

A quantidade dispensada varia de acordo com o tipo de medicação: a hormonoterapia é dispensada para 3 meses ou até à data de fim da prescrição se esta for inferior a 3 meses; a medicação para IRC, para acromegalia e défice da hormona de crescimento é dada para 30 dias; a alimentação artificial (prescrita somente pelo nutricionista) é dispensada para 7 dias e a restante medicação é dada para 30 dias ou até à data de fim da prescrição. Em relação aos MM, o FH agenda o levantamento de acordo com o cálculo dos dias tendo em conta o volume necessário para a quantidade a administrar e o prazo de validade. Existe um ficheiro *excel* em que são apontadas todas as datas de levantamento e que a UPNE também tem acesso.<sup>9</sup>

A medicação dos EC é também dispensada na farmácia de ambulatório, perante uma prescrição médica enviada pelo Centro de Investigação Interno e validada por um FH do setor dos EC. Os doentes têm de devolver a embalagem vazia ou com medicação que tenha sobrado. Esta é reencaminhada para os EC devidamente selada e rotulada, juntamente com a folha de registo de devolução.<sup>9</sup>

Existe a possibilidade de venda de medicamentos (preço definido pelo Conselho de Administração) caso estejam esgotados em pelo menos 3 farmácias comunitárias da região e não sejam de uso exclusivo hospitalar. <sup>9</sup>

## 7. Farmacotecnia

---

### 7.1. Unidade Centralizada de Quimioterapia

Os citotóxicos ou antineoplásicos, após prescrição médica, são preparados nos SF na Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ) com garantia de máxima qualidade e segurança para o manipulador. Estas preparações são pedidas pelo Hospital de Dia de Adultos e da Pediatria e Internamento. <sup>10</sup>

De acordo com o “*National Institute for Occupational Safety and Health*” (NIOSH) é obrigatório tomar precauções quanto à manipulação de citotóxicos, com vista a proteger o operador e a garantir qualidade, eficácia e assepsia dos locais de preparação. <sup>11</sup> Este setor divide-se em 3 regiões: uma zona negra (trabalho administrativo, mesas, estantes, computadores), a antecâmara (local onde o manipulador se veste e se protege convenientemente) e a zona branca (preparação dos citotóxicos). O manipulador, antes de entrar na zona branca, equipa-se com uma bata, 2 pares de luvas, pés plásticos, uma máscara e uma touca (tudo descartável), já que a maioria dos fármacos tem um potencial genotóxico, carcinogénico, mutagénico e teratogénico. <sup>10</sup>

As salas da zona branca são equipadas de uma forma muito semelhante às salas da UPE, exceto a pressão de ar ser negativa na sala de biossegurança da UCQ (na UPE a pressão é positiva) e a câmara de fluxo de ar laminar ser vertical (CFL-v) (na UPE a câmara de fluxo de ar laminar é horizontal (CFL-h)). A CFL-v garante a proteção do manipulador e da preparação enquanto que a CFL-h protege apenas a preparação. <sup>10</sup>

O FH neste setor deve participar nos estudos de novos protocolos de quimioterapia; validar prescrições médicas; emitir os rótulos com toda a identificação do doente e da sua medicação; preparar todos os medicamentos para entrarem para as salas de biossegurança; supervisionar o circuito de preparação da quimioterapia; fazer uma avaliação do produto final, como avaliar a cor, a consistência e a existência de precipitações, conferir o volume e verificar os 6 C's: prescrição Certa, paciente Certo, fármaco Certo, dose Certa, via de administração Certa e hora Certa; rotular, embalar e registar; avaliar as devoluções e fazer reaproveitamentos se for possível (tendo em conta a integridade, estabilidade e conservação

da preparação); elaborar as análises microbiológicas das preparações, na sala branca e dos operadores. O AO envia as preparações pelo bzdíróglío (sistema de transporte pneumático) ou em mão, quando há falhas ou entupimentos.<sup>10</sup>

## **7.2. Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPNE)**

Os medicamentos manipulados (MM) são medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais ou oficinais, cuja preparação compete às farmácias ou serviços farmacêuticos hospitalares, sob a direta responsabilidade do farmacêutico.<sup>12</sup> São preparados de acordo com as necessidades de adaptação ao perfil fisiopatológico dos doentes, como é exemplo a Pediatria. Todas as matérias-primas utilizadas devem estar referenciadas na Farmacopeia Portuguesa, na Europeia ou presentes em medicamentos com AIM aprovada.<sup>13</sup>

A prescrição médica é validada na DDDU ou na farmácia de ambulatório por um FH. Após esta etapa, o FH na UPNE vai recorrer a uma ficha técnica de preparação já elaborada previamente, exceto se o MM for novo. Neste caso o FH tem de fazer uma pesquisa bibliográfica e elaborar uma nova ficha técnica. Esta contém a composição qualitativa e quantitativa e a técnica de preparação do manipulado. Juntamente com esta ficha são impressos os rótulos com a identificação do MM (nome e composição), identificação do doente, condições de conservação, prazo de validade e condições de preparação. O TDT procede à preparação do MM sob a supervisão de um FH, conferindo as medições e registando todos os parâmetros. No final, o FH faz um controlo de qualidade final e, se estiver tudo conforme, o MM é dispensado. Tem de ser feito o débito das matérias-primas utilizadas.<sup>13</sup>

## **7.3. Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE)**

O fabrico de preparações estéreis deve ser feito em áreas limpas, em que a entrada de pessoal e dos materiais é feita por antecâmaras. As áreas limpas devem ser mantidas num estado de limpeza convencionado e alimentadas com ar devidamente filtrado.<sup>5</sup> A preparação destes medicamentos deve ser feita pela técnica assética, assegurando a esterilidade e a apirogenicidade destes produtos.<sup>14</sup>

A UPE é constituída por um gabinete de produção, onde se faz a validação das prescrições médicas e se emitem as fichas de preparação e os respetivos rótulos; uma sala cinzenta onde se procede à troca de roupa; a antecâmara onde se faz a higienização das mãos; uma sala limpa (pressão positiva superior à antecâmara), com ar filtrado por filtros HEPA (*high efficiency particulate air filter*), equipada com 2 CFL-h, sendo uma destinada à



preparação de bolsas individualizadas para nutrição parentérica e a outra para soluções de analgesia. <sup>14</sup>

O FH é responsável pela validação das prescrições médicas; pela construção de técnicas de elaboração das preparações estéreis e pela emissão dos rótulos identificativos; assegura o cumprimento das exigências relativas à indumentária e higienização das mãos; faz o controlo das CFL; assegura o cumprimento das técnicas asséticas; prepara (com um TDT) o MM de acordo com a técnica de elaboração; garante que todas as preparações são rotuladas; faz um controlo microbiológico diário da última preparação realizada e de controlos microbiológicos (mensais) do meio ambiente da UPE e das CFL. <sup>14</sup>

## **8. Ensaio Clínicos**

---

Esta área compreende toda a investigação científica efetuada em seres humanos com o objetivo de determinar ou confirmar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um ou vários medicamentos em investigação, e/ou detetar as reações adversas a um ou vários medicamentos em investigação, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um ou vários medicamentos em investigação com o fim de determinar a sua inocuidade e/ou a sua eficácia. <sup>15</sup>

Os SF têm como objetivo o controlo e a gestão dos medicamentos em investigação (adequado armazenamento/conservação das amostras; controlo do inventário); a orientação das atividades clínicas – correta distribuição e controlo das amostras do ensaio, monitorização e seguimento, recolha e determinação de parâmetros analíticos, registo e análise de reações adversas; a investigação – preparar e rever propostas e protocolos, participar na recolha de dados e análise dos mesmos, desenhar listas de aleatorização; especialização clínica do farmacêutico. <sup>15</sup>

O FH é responsável por redigir normas, procedimentos e instruções de trabalho, estabelecendo diretrizes que assegurem que os ensaios clínicos se desenrolem de acordo com a normativa legal vigente e as boas práticas clínicas; desenhar um programa/processo de garantia de qualidade; fazer visitas de pré-início, início e monitorização; validação da prescrição médica; fazer a gestão do medicamento – receção e verificação, armazenamento e conservação, manuseamento/manipulação, dispensa e informação ao doente, devolução, controlo do inventário, colaboração com monitores na recolha de dados nomeadamente as quantidades consumidas durante o decorrer do ensaio; realizar registos como por exemplo, disparos de alarmes. <sup>15</sup>

## 9. Análise SWOT (Anexo 7)

---

### 9.1. Análise Interna

#### 9.1.1. Pontos Fortes

- A equipa – Todos os profissionais com quem contactei durante o meu estágio no IPO-Porto foram importantes para a minha integração e contribuíram para que eu me sentisse à vontade, de forma a trabalhar de maneira responsável e confiante.
- Experiência e aprendizagem – No início do estágio, foi dada uma explicação global de todo o funcionamento dos Serviços Farmacêuticos e ao passar pelos diferentes setores, aprendi todas as funções do FH, podendo fazer parte de cada uma delas.
- Ambulatório – Foi o setor onde me senti mais à vontade pois este é o único a ter um contacto direto com o doente. Retive muitos dos aconselhamentos feitos aos doentes, fiquei a conhecer os medicamentos dispensados neste setor e quais os mais requisitados e pude assistir a algumas falhas técnicas e quais os procedimentos a desempenhar quando estas sucedem.

#### 9.1.2. Pontos Fracos

- Desconhecimento dos fármacos – Durante o percurso académico é pouca a formação que adquirimos sobre medicamentos antineoplásicos, mais concretamente fármacos usados na quimioterapia, hormonoterapia e terapia direcionada.
- Ensaio Clínicos – Tive dificuldade em perceber o circuito do medicamento neste setor e de todos os procedimentos envolvidos.

### 9.2. Análise Externa

#### 9.2.1. Oportunidades

- Distribuição – Dispensei eritropoetinas e atualizei a tabela de consumo por doente; dispensei medicamentos derivados do plasma e preenchi os formulários específicos de dispensa; assisti a devoluções por variadas razões – descontinuação da terapia, erro, óbito, etc. – e observei a verificação da integridade dos medicamentos devolvidos.

- Hospital de Dia – Tive oportunidade de passar um dia no Hospital de Dia, onde uma FH faz a validação das prescrições médicas da quimioterapia e controla a chegada das preparações pelo bzdíróglio.
- Farmacotecnia – Visitei a Pediatria com a finalidade de avaliar as condições de armazenamento dos medicamentos manipulados feitos no UPNE e de conferir o *stock*; tive a oportunidade de acompanhar uma mudança na técnica de preparação de um MM (metotrexato – suspensão oral), sendo que passou a ser preparado a partir de um injetável, em vez de comprimidos, resultando numa melhor tolerância pelas crianças (maior prazo de validade, maior fluidez e menor viscosidade).

### 9.2.2. Ameaças

- Período curto de estágio – Gostaria de ter tido um estágio maior no IPO-Porto, pois acredito que alguns conhecimentos teriam ficado mais claros e poderia aprender muito mais coisas.

## 10. Conclusão

---

Escolhi o IPO-Porto porque quis experimentar uma área diferente da farmácia comunitária e sinto que não poderia ter escolhido um hospital melhor para estagiar. Apesar de ter uma tipologia medicamentosa mais restrita e não ter ficado com um conhecimento sobre os restantes medicamentos, reconheço que aprendi muito e devo-o a todos os profissionais com quem interagi durante o estágio.

É uma área em que o FH não se limita à dispensa de medicamentos, mas sim a um conjunto variado de intervenções como a contribuição técnico-científica para a melhoria da farmacoterapia, a avaliação risco/benefício e custo/benefício que vão refletir a alta qualidade destes SF. Pude acompanhar todo o circuito do medicamento dentro da instituição e concluí que o FH participa em todo o circuito e fá-lo com uma grande responsabilidade, organização e qualidade.

Foi durante o estágio no IPO-Porto que escolhi o tema da minha monografia, sendo este um tratamento para o cancro da mama. Fui aconselhada pelas FH que se encontravam na UCQ quando passei por lá acerca das várias terapias existentes e as mais requisitadas e prescritas pelos médicos.

Concluo assim que o meu estágio superou todas as minhas expectativas, tendo adquirido inúmeros conhecimentos sobre este grupo de fármacos e terapêuticas concomitantes e guardando todos os momentos e amizades na minha memória.

## Bibliografia

---

- 1 IPO-Porto: História. Acessível em: <http://www.ipoport.pt>. [consultado em 20 de junho de 2017].
- 2 IPO-Porto: Sobre. Acessível em: <http://www.ipoport.pt>. [consultado em 20 de junho de 2017].
- 3 IPO-Porto: Organização, Organograma e Órgãos sociais. Acessível em: <http://www.ipoport.pt>. [consultado em 20 de junho de 2017].
- 4 IPO-Porto: Serviços de Apoio. Acessível em: <http://www.ipoport.pt>. [consultado em 20 de junho de 2017].
- 5 Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar (2005). *Manual da Farmácia Hospitalar*. Ministério da Saúde. Gráfica Maiadouro.
- 6 IPO-Porto: Serviços Farmacêuticos. Acessível em: <http://www.ipoport.pt>. [consultado em 22 de junho de 2017].
- 7 Serviços Farmacêuticos IPO-Porto: Farmácia Hospitalar. Acessível em: <http://sfipoporto.blogspot.pt>. [consultado em 22 de junho de 2017].
- 8 Duarte F, Braga F (2016). *Manual de Procedimentos do Serviço: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária*. Serviços Farmacêuticos IPO-Porto.
- 9 Brandão D, Braga F. (2016). *Manual de Procedimento de Serviço: Distribuição em Regime de Ambulatório*. Serviços Farmacêuticos IPO-Porto.
- 10 Pelayo M. J., Braga F. (2016) *Manual de Procedimentos de Serviço: Manual de Procedimentos para Citostáticos*. Serviços Farmacêuticos IPO-Porto.
- 11 CDC: *NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014*. Acessível em: <https://www.cdc.gov>. [consultado em 5 de março de 2017].
- 12 INFARMED: Medicamentos manipulados. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [consultado em 5 de julho de 2017].
- 13 Pinto S., Braga F. (2016) *Manual de Procedimentos de Serviço: Manual de Procedimentos da Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis*. Serviços Farmacêuticos IPO-Porto.

14 Carlos C., Braga F. (2016) Manual de Procedimentos de Serviço: *Manual de Procedimentos da Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis*. Serviços Farmacêuticos IPO-Porto.

15 Pereira L. B., Braga F. (2016) Manual de Procedimentos de Serviço: *Manual de Procedimentos da Unidade de Ensaio Clínicos*. Serviços Farmacêuticos IPO-Porto.

## Índice de Anexos

---

- 1 - Serviços de Apoio e Clínicas de Patologia do IPOFG, E.P.E.
- 2 - Horário do funcionamento e da prevenção dos setores dos serviços farmacêuticos do IPOFG, E.P.E.
- 3 - Estupefacientes ou psicotrópicos e respetivas dosagens presentes na DDDU e usados no IPOFG, E.P.E.
- 4 - Hemoderivados e respetivas dosagens presentes na DDDU e usados no IPOFG, E.P.E.
- 5 - Eritropoetinas e repetivas dosagens presentes na DDDU e usadas no IPOFG, E.P.E
- 6 - Circuito do medicamento no IPOFG, E.P.E.
- 7 - Análise SWOT do estágio em farmácia hospitalar no IPO-Porto.

## Anexos

### I. Serviços de Apoio e Clínicas de Patologia do IPOPGF, E.P.E.

| Clínicas de Patologia                 | Serviços de Apoio   |
|---------------------------------------|---|
| Clínica da Cabeça e Pescoço           | <b>Serviços Farmacêuticos</b><br>Distribuição individualizada diária em dose unitária e tradicional<br>Farmácia de Ambulatório<br>Farmacotecnia:<br>- Unidade Central de Quimioterapia<br>- Unidade de preparação de estéreis<br>- Unidade de preparação de não estéreis<br>Ensaios Clínicos<br>Serviço de informação de medicamentos |
| Clínica do Sistema Nervoso            |   |
| Clínica da Pele, Tecidos Moles e Osso |   |
| Clínica de Onco-Hematologia           |   |
| Clínica de Ginecologia                |   |
| Clínica de Urologia                   |   |
| Clínica de Tumores Endócrinos         |   |
| Clínica do Pulmão                     |   |
| Clínica do Pediatría                  |   |
| Clínica da Mama                       |   |
| Clínica de Patologia Digestiva        | Serviço de Nutrição e Alimentação   |
|                                       | Serviço de Assistência Espiritual e Religiosa   |
|                                       | Serviço Social  |
|                                       | Serviço Central de Esterilização  |

### 2. Horário do funcionamento e da prevenção dos setores dos serviços farmacêuticos do IPOPGF, E.P.E.

| Setor                   | 2 <sup>a</sup> -6 <sup>a</sup> Feira                  | Sábado                     | Domingo                    |
|-------------------------|---|----------------------------|----------------------------|
| <b>DIDDU</b>            | 9h – 17h30  | 10h – 13h                  | -                          |
| <b>Ambulatório</b>      | 9h – 17h  | -                          | -                          |
| <b>UPE</b>              | 9h30 – 16h30  | -                          | -                          |
| <b>UPNE</b>             | 9h – 17h  | -                          | -                          |
| <b>UCQ</b>              | 8h – 20h (Hospital de dia)<br>9h – 17h (Internamento) | 8h – 13h<br>(Internamento) | 8h – 13h<br>(Internamento) |
| <b>Ensaios Clínicos</b> | 9h – 17h  | -                          | -                          |



| <b>Prevenção</b>       | <b>Horário</b> |
|------------------------|----------------|
| <b>2ªFeira-6ªFeira</b> | 18h – 24h      |
| <b>Sábado</b>          | 13h – 24h      |
| <b>Domingo</b>         | 9h – 24h       |

3. Estupefacientes ou psicotrópicos e respectivas dosagens presentes na DDDU e usados no IPOPFG, E.P.E.

| <b>Psicotrópicos</b>                 | <b>Dosagens</b>   |
|--------------------------------------|---|
| Alfentanil                           | 0.5 mg/mL (ampola de 2 mL e 10 mL)  |
| Buprenorfina – transdérmico          | 35 µh/h; 52.5 µh/h; 70 µh/h   |
| Fenobarbital                         | 100 mg (comprimidos); 100 mg/mL (ampola 2 mL)                                     |
| Fentanil                             | 0.05 mg/mL (ampola de 2 mL e 5 mL)  |
| Fentanil – transmucoso               | 200 µh; 400 µh; 600 µh; 800 µh  |
| Fentanil – sublingual                | 100 µh; 200 µh; 400 µh  |
| Fentanil – transdérmico              | 12 µh/h; 25 µh/h; 50 µh/h; 75 µh/h; 100 µh/h                                      |
| Hidromorfona                         | 4 mg; 16 mg; 64 mg (comprimidos)  |
| Metadona                             | 5 mg; 40 mg (comprimidos)   |
| Metilfenidato                        | 10 mg (comprimidos)   |
| Morfina                              | 6 mg/mL (ampola 5 mL- oral) ;10 mg/mL (ampola de 1 mL); 20 mg/mL (ampola de 2 mL) |
| Naloxona                             | 400 µh (ampola de 1 mL)   |
| Petidina                             | 25 mg/mL (ampola de 1 mL)   |
| Remifentanil                         | 2 mg/mL; 5 mg/mL (ampola de 1 mL)   |
| Sufentanil                           | 0.005 mg/mL (ampola de 2 mL); 0.05 mg/mL (ampola de 5mL)                          |
| Sulfato de Morfina – ação rápida     | 10 mg; 20 mg (comprimidos)  |
| Sulfato de Morfina – ação prolongada | 10 mg; 30 mg; 60 mg; 100 mg (comprimidos)   |

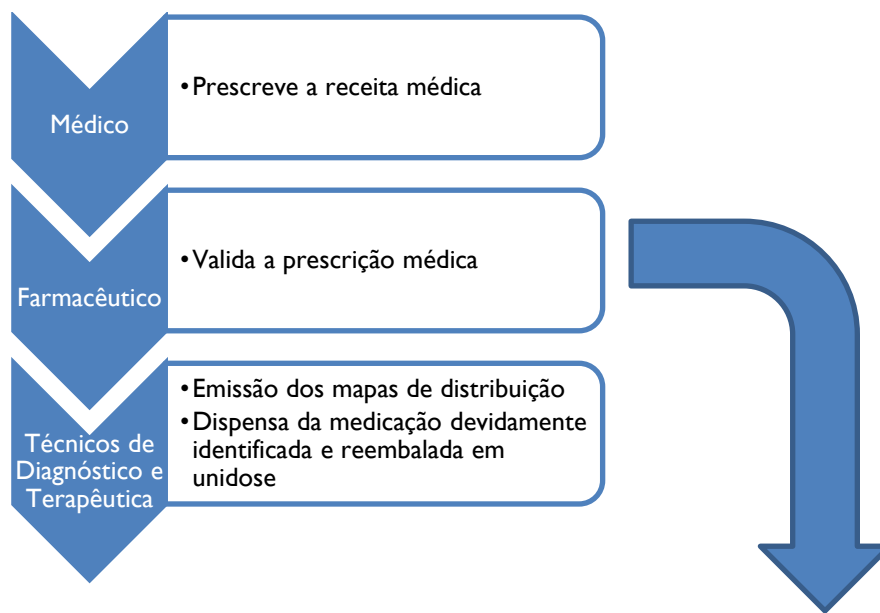
4. Hemoderivados e respectivas dosagens presentes na DIDDU e usados no IPOPGF, E.P.E.

| Hemoderivados  | Dosagens           |
|--|--------------------|
| Albumina Humana  | 20 mg/mL; 50 mg/mL |
| Antitrombina III   | 500 UI             |
| Complexo de protrombina humano                                     | 500 UI             |
| Fibrinogénio Humano e Trombina Humana (matriz selante) – Tachosil® | -                  |
| Imunoglobulina Humana  | 50 mL; 100 mL      |
| Proteínas de coagulação (cola tecidos)                             | 2 mL; 4mL; 10 mL   |
| Proteínas do plasma humano – Feiba®                                | 1000 UI - 200 mL   |
| Somatropina Recombinante Humana                                    | 8 mg               |

5. Eritropoetinas e respectivas dosagens presentes na DIDDU e usadas no IPOPGF, E.P.E.

| Epoetinas | Dosagens |
|-----------|----------|
|           | 2000 UI  |
|           | 3000 UI  |
|           | 4000 UI  |
|           | 5000 UI  |
|           | 6000 UI  |
|           | 10000 UI |
|           | 30000 UI |

## 6. Circuito do medicamento no IPOPFG, E.P.E.



- ✓ Avalia a concordância entre os medicamentos prescritos, a via de administração, a forma farmacêutica, a dose, a frequência, o horário e a quantidade a dispensar;
- ✓ Identifica possíveis incompatibilidades entre vários fármacos;
- ✓ Analisa a duração do tratamento e calendariza as dispensas seguintes;
- ✓ Adequa o perfil farmacoterapêutico ao doente;
- ✓ Valida a prescrição e faz a calendarização da medicação adjuvante de quimioterapia;
- ✓ Avalia se a medicação é administrada em SOS e sinaliza para não ser distribuída via DIDDU;
- ✓ Averigua se o medicamento é de Distribuição Tradicional e seleciona o ícone “tradicional” no ato da validação;
- ✓ Identifica os fármacos que têm apresentação multidose (devem ser dispensados apenas no primeiro dia em que são prescritos e, caso seja possível calcular a quantidade a administrar, procede à calendarização de novo envio);
- ✓ Identifica os fármacos que necessitam de justificação clínica;
- ✓ Analisa se existem eritropoietinas na prescrição médica (dispensadas por registo de consumo ao doente, de forma a não serem incluídas no mapa de distribuição, pois a sua dispensa só pode ser feita pelo FH);
- ✓ Verifica se existem prescrições destinadas à UPE/UPNE (como por exemplo medicamentos manipulados (MM)).

7. Análise SWOT do estágio em farmácia hospitalar no IPO-Porto.

|                 | <b>Pontos Fortes</b>   | <b>Pontos Fracos</b>   |
|-----------------|--|--|
| Análise Interna | <ul style="list-style-type: none"><li>• A equipa;</li><li>• Experiência e aprendizagem;</li><li>• Ambulatório.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Desconhecimento dos fármacos;</li><li>• Ensaio Clínicos.</li></ul> |
|                 | <b>Oportunidades</b>   | <b>Ameaças</b>   |
| Análise Externa | <ul style="list-style-type: none"><li>• Distribuição;</li><li>• Hospital de Dia;</li><li>• Farmacotecnia.</li></ul>      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Período curto de estágio.</li></ul>                                |

# MONOGRAFIA

## Lista de Abreviaturas

---

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

CLEOPATRA – *CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab*

DFS – *Disease Free Survival*

ECG – Eletrocardiograma

EMA – *European Medicines Agency*

ESMO – *European Society for Medical Oncology*

FACT-B – *Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer*

FDA – *Food and Drug Administration*

FEC-5 – Fluorouracilo + Epidoxirubicina + ciclofosfamida

HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor 2*

HERA – *HERceptin Adjuvant*

IGFR – *Insulin Growth Factor Receptor*

INPP4B – *Inositol polyphosphate-4-phosphatase type II B*

LVD – *Left Ventricular Dysfunction*

LVEF – *Left Ventricular Ejection Fraction*

MAPK/RAS – *Mitogen-activated Protein Kinase*

MCL-1 – *Myeloid Cell Leukemia*

NEOSPHERE – *Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation*

NK – *Natural Killers*

OS – *Overall Survival*

ORR – *Objective Response Rate*

PCR – *Pathological Complete Response*

PD – Pertuzumab + Docetaxel

PFS – *Progression Free Survival*

PI3K/AKT – Fosfatidilinositol 3 cinase/proteína cinase B

PT – Pertuzumab + Trastuzumab

PTD – Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel

PTEN – *Phosphatase and Tensin homolog*

SNC – Sistema Nervoso Central

TCH – Docetaxel + Carboplatina + Trastuzumab

TD – Trastuzumab + Docetaxel

TIL – *Tumor-infiltrating Lymphocytes*

## Resumo

---

O cancro da mama é um cancro muito comum nas mulheres e está relacionado com uma alta percentagem de mortes. O recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2, do inglês *human epidermal growth factor receptor 2*), quando sobreexpresso, está associado a um prognóstico pobre e é encontrado em aproximadamente 20% de todos os cancros da mama. Está relacionado com um alto risco de recidiva, uma baixa sobrevivência livre de doença e sobrevivência global.

Previamente à aprovação do pertuzumab, o trastuzumab era usado em monoterapia ou em combinação com a quimioterapia convencional no cancro da mama HER2 positivo, resultando numa melhoria significativa do prognóstico da doença. Infelizmente, metade dos doentes sofria progressão da doença após 1 ano.

O pertuzumab, tal como o trastuzumab, é um anticorpo monoclonal usado como terapia direcionada contra o HER2, prevenindo a formação de dímeros. A associação dos 2 agentes com o docetaxel fez aumentar os resultados clínicos, inibindo a progressão do tumor.

Ensaio clínicos como CLEOPATRA, NEOSPHERE e TRYPHAENA mostraram que a ação terapêutica do pertuzumab é complementar com a do trastuzumab sem aumentar os efeitos adversos, como a cardiotoxicidade.

Palavras-chave: cancro da mama, pertuzumab, trastuzumab, docetaxel, HER2, cardiotoxicidade.



## Abstract

---

Breast cancer is a very common cancer in women and is related with a high percentage of deaths. The human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), when overexpressed, is associated with poor prognosis and is found in approximately 20% of all breast cancers. It's related to high risk of recurrence, low disease-free survival and overall survival.

Before the approval of pertuzumab, trastuzumab was used alone or combined with conventional chemotherapy in HER2 positive breast cancer and improved significantly the prognosis of this disease. Unfortunately, half of the patients experience disease progression within 1 year.

Pertuzumab is a HER2-targeted humanized monoclonal antibody, likely to trastuzumab, which prevents the formation of dimers. The association of the two targeted agents with docetaxel improved clinical outcomes, inhibiting tumor progression.

Trials like CLEOPATRA, NEOSPHERE and TRYPHAENA all showed that pertuzumab action is complementary to trastuzumab without increasing adverse effects, like cardiotoxicity.

Key words: breast cancer, pertuzumab, trastuzumab, docetaxel, HER2, cardiotoxicity.

## I. Introdução

O cancro da mama é considerado o tipo de cancro mais diagnosticado e é a segunda causa de morte nas mulheres em todo o mundo. <sup>1</sup> A sua etiologia exata não é bem conhecida apesar de terem sido descritos uma série de fatores genéticos, ambientais, nutricionais e hormonais que podem explicar a sua génese (Figura 1). <sup>2</sup>



Fig1. Possíveis fatores de risco relacionados com a etiologia do cancro da mama. <sup>3</sup>

Enquanto o número de casos e a taxa de incidência aumentam gradualmente, graças a campanhas de prevenção precoce, as taxas de mortalidade descem, como consequência do êxito dos tratamentos. <sup>2</sup>

A presente monografia centra-se na seguinte pergunta-chave: Qual a melhor terapia-alvo para mulheres com cancro da mama HER2 positivo? <sup>4</sup>

Cerca de 20% dos cancros da mama apresentam amplificação e sobreexpressão do recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2, do inglês *human epidermal growth factor receptor 2*) estando esta ocorrência associada a doenças mais graves e prognósticos mais preocupantes na ausência de tratamentos anti-HER. Por esta razão, o HER2 é considerado um alvo estratégico muito importante para terapias direcionadas. <sup>5</sup>

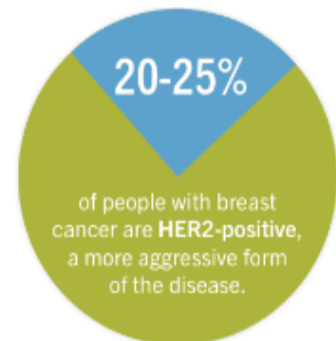


Fig2. Gráfico representativo da percentagem de doentes com cancro da mama HER2 positivo. <sup>3</sup>

A sobreexpressão do HER2 está associada a um fenótipo mais agressivo e a um prognóstico pior com possibilidade de resistência ao tratamento. <sup>1</sup>

No que diz respeito aos resultados de doentes com cancro da mama em estágio inicial, estes têm melhorado com o uso de terapias sistémicas adjuvantes, como a quimioterapia, a hormonoterapia e a utilização de agentes-alvo, como é o caso do trastuzumab, que será abordado ao longo deste trabalho. <sup>4</sup>

Durante as últimas décadas, houve um grande progresso no ramo da oncologia molecular e uma melhor compreensão das vias de sinalização do cancro da mama levando ao

surgimento de terapias direcionadas ou terapias-alvo, adaptadas às características individuais da doença. <sup>6</sup>

## 2. Terapia direcionada

---

É um tratamento que recorre a fármacos ou outras moléculas que interferem com o crescimento e a disseminação do cancro, intervindo em alvos específicos (moleculares) responsáveis pelo crescimento, progressão e disseminação do cancro. <sup>7</sup>

Difere da quimioterapia pois esta atua em todas as células, normais e cancerígenas, enquanto que a terapia direcionada atua em alvos moleculares específicos. Há interação com as células tumorais nos dois tipos de terapias, embora haja uma diferença crucial entre ambas. A terapia direcionada é frequentemente caracterizada como citostática, pois inibe o crescimento e a proliferação das células tumorais. Na quimioterapia-padrão são usados agentes com ação citotóxica, ocorrendo assim destruição das células tumorais. <sup>7</sup>

Uma abordagem para identificar potenciais alvos terapêuticos é a de comparar, por exemplo, a quantidade de proteínas em células normais com a quantidade em células cancerígenas. Se estas estiverem só presentes nas células cancerígenas ou se a quantidade for muito maior do que nas células normais, poderão ser consideradas um possível alvo terapêutico. <sup>7</sup>

## 3. Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

---

O oncogene *HER2* está presente em aproximadamente um quarto dos cancros da mama, sendo que um tumor *HER2* positivo é considerado um subtipo muito agressivo de cancro da mama. <sup>8</sup>

Foi descoberto nos anos 80 como sendo um recetor da tirosina-cinase transmembranar cuja sequência era muito semelhante à do fator de crescimento epidérmico humano I (*HER1 - human epidermal growth factor 1*) ficando por isso a chamar-se *HER2*. <sup>8</sup>

Além do HER1 e HER2, fazem também parte da família o HER3 e o HER4, tendo em comum na sua estrutura molecular 4 domínios distintos: um domínio extracelular de ligação a um ligando, um domínio transmembranar, um domínio intracelular de tirosina-quinase (à exceção do HER3) e uma porção C-terminal intracelular responsável pela sinalização, como representado na figura 3. Quando um ligando se liga ao domínio extracelular do HER, são formados dímeros de recetores da mesma família e ocorre a ativação do domínio intracelular de tirosina-quinase do primeiro recetor. O resultado é uma autofosforilação da porção C-terminal do segundo recetor em seis resíduos de tirosina. Cada um destes resíduos tem um papel importante na ativação da via MAPK/Ras (quinasas ativadoras de mitógenos) pelo HER-2. É ativada desta forma a via de sinalização da tirosina-quinase, tendo como consequência a ativação em cadeia de múltiplas funções celulares: crescimento celular, proliferação e sobrevivência.<sup>8,9,10</sup> É induzida a proliferação celular pela via Ras/MAPK e é inibida a via PI3K/Akt (fosfatidilinositol 3 cinase/proteína cinase B).<sup>6</sup>

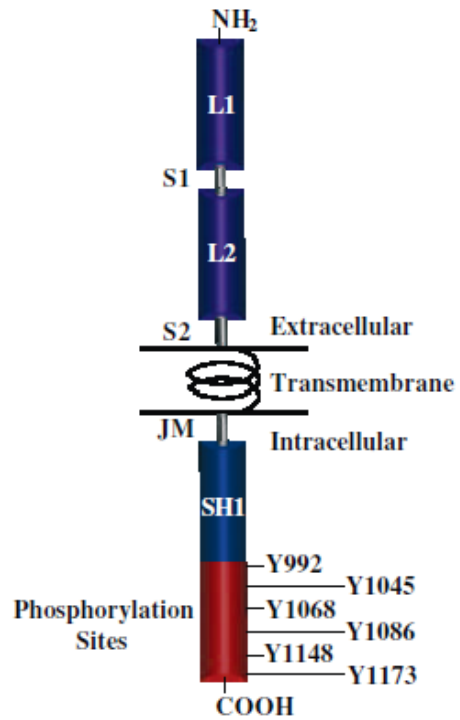


Fig3. Esquema do recetor do fator de crescimento epidérmico humano, apresentando os seus domínios, subdomínios e os resíduos de tirosina (Y), suscetíveis a fosforilação.<sup>11</sup>

A via PI3K/Akt é regulada negativamente por 2 enzimas, a proteína PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*) e a proteína INPP4B (*inositol polyphosphate-4-phosphatase type II B*). A PTEN tem uma ação supressora tumoral, cuja expressão e atividade estão diminuídas em muitos cancros, incluindo 40% dos cancros da mama. A proteína INPP4B é idêntica e a sua inativação tem sido fortemente associada com a etiologia do cancro da mama.<sup>10</sup>

Nos tumores que sobreexpressam HER2 há uma ativação exagerada da via PI3K. O tratamento com trastuzumab vai desregular esta via, permitindo que a proteína cinase p27 entre no núcleo celular e pare o ciclo celular.<sup>10</sup>

A conformação normal destes recetores é na forma de monómeros (forma inativa), evitando assim a dimerização (emparelhamento). Quando são ativados formam dímeros – homodímeros (i.e. quando HER2 emparelha com HER2) ou heterodímeros (i.e. quando HER2 emparelha com HER3). Podem ser assim formadas diferentes combinações entre estes

4 recetores, ativando-se diferentes moléculas e vias de sinalização, como a via de sinalização PI3K e a via da proteína cinase ativada por agentes mitogénicos. Os heterodímeros geram sinais mais fortes que os homodímeros, sendo o emparelhamento HER2 com HER3 o mais potente no que respeita à força de ligação, fosforilação induzida pelo ligando e sinalização em cadeia. Este heterodímero é o que está mais relacionado com o efeito oncogénico.<sup>8, 9</sup> Valores baixos de mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) de HER2 e HER3 são marcadores de mau prognóstico.<sup>12</sup>

Demonstrou-se que a sobreexpressão do HER2 (Figura 4) está presente em 20 a 30% dos cancros da mama, e confere um fenótipo mais agressivo, estando associado a mau prognóstico e maior risco de recorrência, baixa taxa de sobrevivência livre de doença/progressão e de sobrevivência global e maior resistência aos tratamentos.<sup>6</sup>



Fig4. Célula saudável (à esquerda) com um número normal de proteínas HER2 e uma célula tumoral (à direita) com sobreexpressão de proteínas HER2.<sup>3</sup>

O cancro da mama HER2 positivo é um tipo de tumor muito heterogéneo, por isso diferentes subtipos podem ter diferentes suscetibilidades aos agentes terapêuticos direcionados, podendo afetar as taxas de resposta patológica completa.<sup>13</sup>

#### 4. Terapia Neoadjuvante vs Terapia Adjuvante

---

A terapia neoadjuvante é uma abordagem terapêutica usada numa fase prévia ao tratamento local (antes da cirurgia). O seu uso é considerado de eleição em tumores localmente avançados e em especial no carcinoma inflamatório, no entanto pode ser utilizado em tumores teoricamente ressecáveis, os quais seriam os melhores candidatos para uma cirurgia conservadora.<sup>2</sup> Cerca de 40% dos cancros da mama inflamatórios, isto é, aqueles em que são também afetados os nódulos linfáticos são HER2 positivos.<sup>9</sup>

As taxas de sobrevivência entre a terapia neoadjuvante e a adjuvante são comparáveis, já que a terapia neoadjuvante contribui para a diminuição do tamanho do tumor, a prevenção da metastização e do envolvimento dos gânglios linfáticos e consequentemente

aumenta as taxas de cirurgia conservadora da mama. A resposta à terapia neoadjuvante é avaliada seguindo dois parâmetros principais: a resposta patológica completa (pCR – *pathological complete response*) e a resposta clínica completa (CCR – *clinical complete response*). A pCR é definida como a ausência de cancro invasivo residual assim como não invasivo (exame histopatológico negativo) na mama e nos nódulos linfáticos da mama após terapia neoadjuvante. <sup>6</sup>

A terapia adjuvante consiste num tratamento adicional administrado após o tratamento primário, como a quimioterapia, a radioterapia, a hormonoterapia, a terapia direcionada ou a terapia biológica, com o objetivo de diminuir o risco de recidiva. O trastuzumab é usado neste tipo de terapia. <sup>12</sup>

No cancro da mama metastizado, a terapia adjuvante baseia-se tanto nas características do tumor como nas necessidades clínicas. A escolha do esquema terapêutico é feita segundo vários parâmetros tais como possíveis combinações com agentes direcionados, tratamentos anteriores, gravidade da doença, locais para onde metastizou, comorbilidades e também pela preferência do doente. Neste tipo de cancro, a monoterapia é preferida à politerapia. <sup>6</sup>

## 5. Trastuzumab

---

O trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) é um anticorpo monoclonal recombinante que se liga ao domínio extracelular IV do HER2, diminuindo a sua expressão. Foi o primeiro fármaco biológico a ser aprovado para o tratamento do cancro da mama HER2 positivo (fase precoce e metastizada), pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1998. <sup>6, 9, 14</sup>

Em 2006, foi aprovado para o tratamento adjuvante pós-operatório do cancro da mama HER2 positivo (fase precoce) e desde então tem melhorado o prognóstico da doença. Verificou-se a redução do risco de recidiva em 50% e de morte em 30%. Infelizmente, um terço dos doentes entra em recidiva. <sup>9, 13</sup> 24% dos doentes tratados com trastuzumab respondem a este tratamento em monoterapia. Esta proporção aumentou para 40-60% quando se administrou quimioterapia em combinação com o trastuzumab. <sup>14</sup>

O trastuzumab atua através de diferentes mecanismos de inibição da proliferação e sobrevivência celular: prevenção da dimerização do HER2, regulação negativa do HER2 por destruição endocítica do recetor, paragem do ciclo celular, indução de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (lise das células tumorais), inibição da reparação do ADN, diminuição da angiogénese e prevenção da clivagem do domínio extracelular. <sup>6, 9</sup>

Além disso, devido à ligação, há um bloqueio da clivagem proteolítica do domínio extracelular resultando em níveis mais baixos de p95 (forma mais ativa do recetor). Após ligação ao recetor, o trastuzumab desregula a via de sinalização PI3K diminuindo os mediadores do ciclo celular, como a ciclina D1. Para além destes efeitos, o trastuzumab provoca a apoptose das células que sobreexpressam o HER2 diminuindo os níveis da proteína antiapoptótica Mcl-1 (*myeloid cell leukemia*).<sup>12</sup>

Ensaio clínico aleatorizados mostraram uma melhoria significativa em vários parâmetros analisados como a sobrevivência geral, o tempo de progressão, o tempo de resposta e a qualidade de vida devido ao tratamento de primeira linha com trastuzumab conjuntamente com um taxano (docetaxel ou paclitaxel).<sup>12</sup>

O principal efeito adverso do trastuzumab é a cardiotoxicidade (reversível). Embora seja raro, em monoterapia pode também provocar mielossupressão, náusea e emese. Foram descritas reações agudas de hipersensibilidade em menos de 10% dos casos.<sup>6</sup>

O trastuzumab pode ser combinado com diversas quimioterapias adjuvantes, desde que sejam apropriadas para os doentes em questão. A terapia combinada TCH (docetaxel, carboplatina e trastuzumab) está associada à baixa prevalência de cardiotoxicidade e pode ser a preferida para alguns doentes. A associação do trastuzumab com antraciclinas não é recomendada devido à grande probabilidade de ocorrência de cardiotoxicidade, embora em contexto neoadjuvante possam ser administrados concorrentemente.<sup>4</sup>

O ensaio clínico HERA permitiu avaliar o efeito terapêutico do trastuzumab, comparando dois intervalos de tempo diferentes de tratamento: 1 ano vs 2 anos.

### 5.1. HERA trial

No ensaio clínico HERA (*HERceptin Adjuvant*) participaram 5090 doentes com cancro da mama HER2 positivo após realização de procedimentos terapêuticos minimamente invasivos e após conclusão dos regimes adjuvantes de quimioterapia. Os doentes foram colocados de modo aleatório em 2 grupos de tratamento adjuvante: um grupo recebeu trastuzumab durante um ano (mais um ano com placebo) e o outro grupo recebeu dois anos de trastuzumab.<sup>4,6</sup>

A análise realizada após o 1º ano de tratamento mostrou que a taxa de recidiva diminuíra cerca de 46%, independentemente do regime de quimioterapia antecedente, do estado dos gânglios linfáticos e do recetor hormonal (positivo ou negativo), e que houve

redução da mortalidade de 44%. A sobrevivência livre de doença (DFS - *disease free survival*) e a sobrevivência global (OS - *overall survival*) foram superiores no grupo com trastuzumab durante um ano, em relação ao grupo placebo. <sup>4</sup>

Foi feito também o estudo do tratamento com trastuzumab num período mais curto (<1 ano) mas os resultados obtidos foram inconclusivos. <sup>4</sup>

Após 8 anos de acompanhamento, novas análises foram realizadas e novas conclusões retiradas. Não houve vantagens na terapia de 2 anos com trastuzumab comparando com a terapia de 1 ano. Além disso, o grupo que recebeu o tratamento durante os 2 anos apresentou mais casos de cardiotoxicidade do que o grupo que recebeu o tratamento durante 1 ano. A conclusão foi que 1 ano de tratamento com trastuzumab fornece valores de DFS e OS significativos. <sup>6</sup>

## 5.2. Resistências ao tratamento

Apesar do benefício clínico do trastuzumab, existem cada vez mais casos de resistência clínica estando esta associada à ativação da via de sinalização PI3K, ao aparecimento de mutações nos oncogenes, à acumulação de uma forma ativa HER2 e à interação do HER2 com outros recetores de fatores de crescimento. Podem ocorrer também alterações genéticas como a síntese de isoformas truncadas de *HER2* sem o epítotope de ligação para o trastuzumab ou a produção de moléculas que participam na formação de homodímeros HER2 muito estáveis. O trastuzumab não impede efetivamente a formação de heterodímeros HER2-HER3 induzidos por ligando pois provoca um bloqueio incompleto, havendo o aparecimento de resistência quando os níveis aumentam. <sup>8, 10, 12</sup>

Perante isto, houve a necessidade de criar estratégias para contrariar este efeito. Uma das abordagens foi criar um duplo bloqueio do HER2 utilizando dois fármacos em vez de um, tal como a associação do trastuzumab com o pertuzumab. <sup>5</sup>

Tornou-se importante apostar no desenvolvimento de agentes terapêuticos que atacassem as células resistentes ao trastuzumab. <sup>12</sup>

## 6. Pertuzumab

---

O pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>) é um anticorpo monoclonal recombinante que estabelece ligação com o domínio extracelular II do HER2. Impede a dimerização, especialmente com o HER3 (dímero altamente mitogénico) e, conseqüentemente, bloqueia este passo importante



da ativação da via de sinalização do HER2 dependente de ligando. Inibe as vias de sinalização MAPK e PI3K. Como consequência desta inibição, ocorre diminuição da proliferação, invasão e sobrevivência celular. <sup>12, 15</sup>

Tal como o trastuzumab, promove a ativação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos, já que interfere com o sistema imunológico ativando os linfócitos NK (*natural killers*). <sup>6,12</sup>

Dados recolhidos a partir da análise de xenoenxertos de tumores da mama humanos em ratinhos, indicam que a terapia combinada com o trastuzumab e o pertuzumab tem um forte efeito antitumoral devido ao facto de os seus mecanismos de ação serem distintos mas complementares (sinérgicos) e não aditivos, principalmente na inibição da dimerização do HER2 e na prevenção da formação de p95. <sup>12</sup> A presença de heterodímeros HER2 e HER3 nos lisados celulares e ausência de níveis de expressão de HER1, HER3 e HER4, sugere que a presença do heterodímero é um biomarcador útil na avaliação da resposta ao tratamento pelo doente. <sup>5</sup>

A combinação dos dois anticorpos monoclonais, ao contrário do uso individual de cada um deles, previne que haja metastização das células tumorais. Nos animais em que a doença progrediu só com o uso de trastuzumab, foi adicionado o pertuzumab resultando na inibição do crescimento tumoral e redução da massa tumoral. <sup>5</sup> A eficácia da monoterapia com pertuzumab é muito limitada. <sup>1</sup>

O uso de anticorpos monoclonais requer muitas vezes o uso de pré-medicação, como por exemplo os anti-histamínicos ou o acetaminofeno, a fim de diminuir possíveis reações causadas pelas infusões intravenosas. Com o desenvolvimento destas reações, é aconselhada a diminuição da velocidade de infusão ou a sua interrupção. Se ocorreram reações de hipersensibilidade severas, a infusão deve ser imediatamente descontinuada. <sup>9</sup>

O pertuzumab foi recentemente aprovado, em 2012, na União Europeia e nos Estados Unidos da América, em combinação com o trastuzumab e o docetaxel, para o tratamento em primeira linha do cancro da mama metastizado HER2 positivo (ou recorrente não ressecável), quando não há terapia prévia / quimioterapia. <sup>5</sup>

## 7. Docetaxel

---

O docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>), é um análogo semissintético do paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>), que promove a polimerização de microtúbulos induzindo a paragem do ciclo celular (na fase G2/M), apoptose e citotoxicidade. Em doentes previamente tratados com quimioterapia composta por agentes alquilantes, o docetaxel aumenta as taxas de resposta objetiva (47.8 vs 33.3%) e o tempo até à progressão da doença (26 vs 21 semanas) e tem maior eficácia em doentes com fatores negativos de prognóstico, como é o caso de metástases viscerais. Em doentes previamente tratados com quimioterapia à base de antraciclina, o docetaxel aumentou a sobrevivência global (15.4 vs 12.7 meses) e o tempo até à progressão da doença (5.7 vs 3.6 meses), comparando com o paclitaxel. Assim sendo, a quimioterapia incluindo o docetaxel foi considerada uma das terapias-padrão do cancro da mama metastizado.<sup>12</sup>

Alguns estudos confirmaram que em regimes terapêuticos com docetaxel (ou paclitaxel) a DFS tende a aumentar comparando com regimes terapêuticos sem taxanos, tanto em cancro da mama HER2 positivo como negativo.

Os efeitos clínicos da combinação do pertuzumab com o trastuzumab e o docetaxel foram avaliados em 3 ensaios clínicos principais: CLEOPATRA, NEOSPHERE e TRYPHAENA, descritos de seguida.

## 8. CLEOPATRA trial

---

O efeito terapêutico da combinação do pertuzumab com o trastuzumab e o docetaxel, no tratamento de primeira linha do cancro da mama metastizado HER2 positivo, foi analisado num ensaio clínico multinacional, de fase III, duplamente cego, aleatorizado, denominado de CLEOPATRA (*Clinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab*). Neste ensaio, participaram 808 doentes (806 mulheres e 2 homens) com cancro da mama metastizado ou localizado e recorrente (não ressecável) HER2 positivo, de 204 centros em 25 países.<sup>5, 12</sup> A maioria dos doentes não recebeu outras terapias anteriormente a este ensaio.<sup>1</sup> Só 10% dos doentes foram tratados previamente com trastuzumab e só entraram no estudo aqueles cujo intervalo de tempo entre esse tratamento e o momento de estudo foi de 12 meses.<sup>15</sup>

Na maioria dos casos, o cancro da mama metastizado não tem cura e o principal objetivo do tratamento é a palição, mantendo ou melhorando a qualidade de vida e aumentando se possível a sobrevivência.<sup>5</sup>

Este ensaio avaliou a eficácia do duplo bloqueio do HER2 em combinação com o docetaxel no tratamento em primeira linha do cancro da mama HER2 positivo metastizado. Os doentes foram divididos em 2 grupos como demonstra a figura 5.<sup>12</sup>

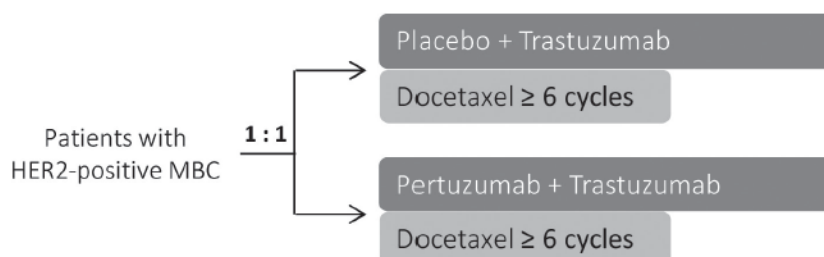


Fig5. Grupos de tratamento no ensaio CLEOPATRA.<sup>17</sup>

Os critérios de exclusão para este estudo foram terapias prévias, metástases no SNC, exposição anterior à doxorrubicina, fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuída (<50%) entre outras condições clínicas incontroláveis e possivelmente limitantes.<sup>16</sup>

O pertuzumab e o trastuzumab foram administrados em doses fixas, a cada 3 semanas até que ocorresse progressão da doença ou toxicidade. O docetaxel foi administrado com uma dose inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas. São recomendados 6 ciclos de docetaxel.<sup>5,17</sup>

Realizaram-se em média 18 e 15 ciclos de tratamento no grupo do pertuzumab e no grupo controlo, em combinação com o trastuzumab, e a duração foi de 18.1 e 11.8 meses, respetivamente. Cada grupo recebeu em média 8 ciclos de docetaxel (≈24.6 mg/m<sup>2</sup>/semana e ≈24.8 mg/m<sup>2</sup>/semana, respetivamente).<sup>5</sup>

O principal parâmetro estudado neste ensaio foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) e foi significativamente maior no grupo com pertuzumab. Este parâmetro é muito usado para avaliar a eficácia do tratamento em terapias neoadjuvantes. A adição do pertuzumab ao esquema terapêutico fez com que a PFS aumentasse 6.1 meses comparando com a adição do placebo (18.5 vs 12.4 meses). Este aumento observou-se independentemente das características de cada subgrupo, tal como a idade, a região geográfica, etnia, recetores hormonais positivos ou negativos, quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. A combinação foi ligeiramente mais eficaz no subgrupo com recetores hormonais negativos. No subgrupo que recebeu terapia neoadjuvante ou adjuvante com trastuzumab,

em 88 doentes, a PFS foi de 16.9 meses para o grupo com pertuzumab e de 10.4 meses para o grupo controlo. No subgrupo que recebeu terapia neoadjuvante ou adjuvante sem trastuzumab, em 288 doentes, a PFS foi de 21.6 meses para o grupo com pertuzumab e de 12.6 meses para o grupo controlo.<sup>5,12</sup>

Outro parâmetro analisado foi a taxa de resposta objetiva (ORR), que foi maior no grupo com pertuzumab em comparação com o grupo placebo. (80.2% e 69.3%, respetivamente). A maioria das respostas foram parciais.<sup>5</sup>

Ao analisar a sobrevivência global (OS), 267 mortes ocorreram durante o ensaio (113 no grupo pertuzumab e 154 no grupo controlo), havendo assim uma redução do risco de morte de 34%. A principal causa de morte foi a progressão da doença.<sup>5</sup>

Os valores relativos à sobrevivência livre de progressão, à taxa de resposta objetiva e à sobrevivência global, entre outros, para os 2 grupos estão representados na tabela I.

Tabela I. Eficácia do pertuzumab em combinação com trastuzumab e docetaxel no tratamento em primeira linha do cancro da mama HER2 positivo metastizado – Resultados do ensaio clínico CLEOPATRA<sup>5</sup>

| Parâmetro                           | PER+TRA+DOC | PL+ TRA+DOC |
|-------------------------------------|-------------|-------------|
| PFS (meses)                         | 18.5        | 12.4        |
| OS (meses)                          | -           | 37.6        |
| ORR (% de doentes)                  | 80.2        | 69.3        |
| - Resposta total                    | 5.5         | 4.2         |
| - Resposta parcial                  | 74.6        | 65.2        |
| Duração da resposta (meses)         | 87.6        | 54.1        |
| Doença estável (% de doentes)       | 14.6        | 20.8        |
| Progressão da doença (% de doentes) | 3.8         | 8.3         |

A qualidade de vida dos doentes em relação à saúde foi outro dos parâmetros analisados através de um questionário funcional de avaliação da terapia do cancro da mama (FACT-B – *Functional Assessment of Cancer therapy-Breast*), feito a cada 3 ciclos.<sup>5</sup> Os resultados sugeriram que a combinação não implicou nenhum impacto negativo e que poderá aumentar o intervalo de tempo sem sintomas.<sup>12</sup>

Após 50 meses de seguimento, a análise final foi reportada à ESMO (*European Society for Medical Oncology*) em 2014. A OS média foi de 56.5 meses no grupo com pertuzumab e

de 40.8 meses no grupo placebo. A ORR foi de 80.2% no grupo com pertuzumab e de 69.3% no grupo placebo. <sup>12</sup>

### 8.1. Doses e administração

A dose inicial recomendada para o pertuzumab é de 840 mg, administrado por infusão intravenosa (60min), seguido de uma dose de manutenção de 420 mg, a cada 3 semanas por infusão intravenosa (30-60min). <sup>5</sup>

A dose inicial recomendada para o trastuzumab concomitante é de 8 mg/Kg de peso corporal por infusão intravenosa (90min), seguido de uma dose de manutenção de 6 mg/Kg de peso corporal, a cada 3 semanas por infusão intravenosa (30-90min). <sup>5</sup>

A dose inicial recomendada para o docetaxel concomitante é de 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas por infusão intravenosa. Se a dose inicial fosse bem tolerada, era possível aumentar a dose para 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas. <sup>5</sup> A dose de docetaxel podia ser diminuída até 25%, a fim de serem controladas as reações adversas. <sup>15</sup>

Estes 3 fármacos devem ser administrados sequencialmente com intervalos de 30-60 min entre as infusões. O docetaxel deve ser administrado a seguir aos 2 anticorpos monoclonais (numa ordem qualquer). Se um dos anticorpos for descontinuado, o outro também deve ser. Se o docetaxel for descontinuado, o resto do tratamento continua. <sup>5</sup>

### 8.2. Reações adversas

Os efeitos adversos mais comuns observados no ensaio clínico CLEOPATRA foram: diarreia, alopecia e neutropenia, cada um ocorrendo em mais de 50% dos doentes no grupo com pertuzumab. Diarreia, erupção cutânea, inflamação das mucosas, neutropenia febril e pele seca foram os únicos efeitos de qualquer grau de severidade que ocorreram com uma incidência de mais de

5% no grupo pertuzumab em relação ao grupo controlo (Figura 6). Pelo contrário, ocorreu uma maior incidência de edema periférico e

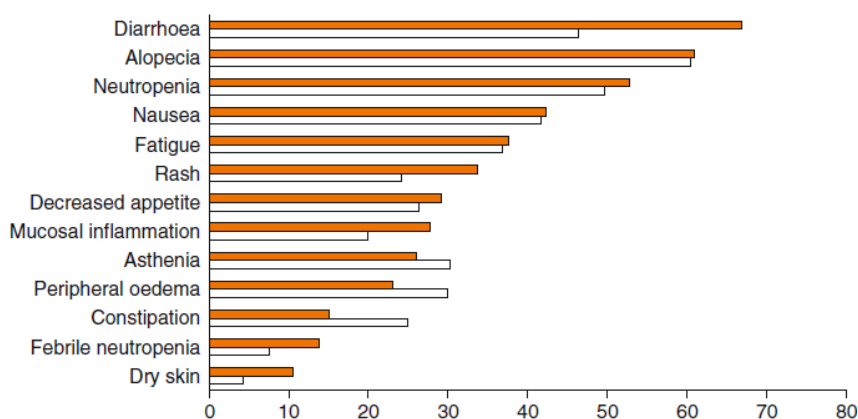


Fig6. Reações adversas mais comuns de qualquer grau de severidade com uma incidência  $\geq 25\%$  em qualquer dos grupos ou uma diferença de  $\geq 5\%$  entre grupos. <sup>5</sup>

obstipação no grupo controlo. Neutropenia febril e pele seca foram os efeitos onde foi observado um maior aumento da incidência. Todos os casos de neutropenia febril foram de grau 3 ou superior e a sua incidência foi mais alta em doentes asiáticos, 26% no grupo com pertuzumab e 12% no grupo controlo.<sup>5,15</sup>

Reduções na dose do docetaxel foram mais comuns em doentes asiáticos assim como foram mais frequentes certos efeitos adversos como edema, mialgia, neutropenia febril, diminuição do apetite e erupção cutânea. O docetaxel é metabolizado pelo citocromo p450 (isoforma CYP3A4). Pensa-se que este citocromo tem menos atividade nos asiáticos do que nos caucasianos.<sup>12</sup>

A incidência de efeitos adversos de grau 3 ou superior foi decrescendo após a descontinuação do docetaxel, nos 2 grupos. De um total de 408 doentes do grupo com pertuzumab, 303 doentes descontinuaram o docetaxel e foram observadas as seguintes diferenças entre o grupo completo e o grupo após descontinuação, respetivamente: neutropenia – 49% e 0%; neutropenia febril - 13% e 0%; leucopenia - 12% e 0%; diarreia - 9% e 2%. No grupo placebo, de 396 doentes, descontinuaram 260 e observaram-se as seguintes diferenças entre o grupo completo e o grupo após descontinuação, respetivamente: neutropenia – 46% e 1.5%; neutropenia febril - 7% e 0%; leucopenia – 14.6% e 0.4%; diarreia - 5% e 0%.<sup>5</sup>

No grupo do pertuzumab, registaram-se 113 mortes, das quais 100 foram devidas à progressão da doença e 8 resultaram dos efeitos adversos. No grupo placebo, registaram-se 152 mortes, das quais 136 foram devido à progressão da doença e 12 resultaram dos efeitos adversos. Os efeitos adversos mortais mais comuns foram a neutropenia febril e a infeção (5 doentes em cada grupo).<sup>5</sup>

Doentes com cancro da mama HER2 positivo metastizado têm maior propensão para desenvolver metástases no SNC (Sistema Nervoso Central), do que doentes com outros tipos de cancros da mama. Observou-se um risco maior de metástases cerebrais, ao primeiro sinal de recidiva, em doentes tratados com trastuzumab comparando com aqueles que não receberam este tratamento. Pensa-se que é devido ao facto do trastuzumab não passar a barreira hematoencefálica, já que a sua massa molecular é de aproximadamente 148kDa, tal como o pertuzumab, e só passarem normalmente moléculas até cerca de 500Da. A incidência foi muito semelhante em ambos os grupos: 13.7% no grupo com pertuzumab e 12.6% no grupo placebo. O tempo médio de aparecimento das metástases no SNC foi de 15 meses para o grupo com pertuzumab e de 11.9 meses para o grupo placebo. A OS nestes

doentes, após progressão da doença, foi maior no grupo com pertuzumab (34.3 meses vs. 26.3 meses).<sup>10, 12</sup>

### 8.3. Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade associada à utilização do trastuzumab poderá estar relacionada com a ligação do anticorpo ao HER2 expresso nos cardiomiócitos. Foi monitorizada neste estudo a condição cardíaca dos doentes que receberam a associação do trastuzumab, com pertuzumab e docetaxel e também a fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF – *left ventricular ejection fraction*), a cada 9 semanas durante o tratamento e a cada 6-12 meses durante 3 anos, após descontinuação. A adição do pertuzumab ao esquema terapêutico não fez aumentar a cardiotoxicidade relativamente ao grupo placebo, nem houve alteração dos parâmetros nos eletrocardiogramas (ECG) realizados.<sup>5</sup>

A proporção de doentes que sofreram pelo menos um efeito adverso, de qualquer severidade, relacionado com a cardiotoxicidade, foi de 14.5% para o grupo com pertuzumab e de 16.4% para o grupo placebo e, relativamente a efeitos mais graves, de grau 3 ou superior, foi de 1.5% para o grupo com pertuzumab e de 3.8% para o grupo placebo. Os efeitos adversos mais comuns em ambos os grupos, de grau indiferenciado, relacionados com a cardiotoxicidade, foram a disfunção ventricular esquerda (4.4 vs 8.3%), taquicardia (2.5 vs 3.0%), palpitações (2.7 vs 2.5%) e derrame pericárdico (1.2 vs 1.5%). Os efeitos adversos, de grau 3 ou superior, mais comuns foram a disfunção ventricular esquerda (1.2 vs 2.8%), fibrilhação ventricular (0.2 vs 0%), enfarte do miocárdio (0 vs 0.5%), isquémia do miocárdio (0 vs 0.3%) e pericardite (0 vs 0.3%). No grupo placebo, morreram 2 doentes de enfarte do miocárdio. O tratamento prévio com antraciclina e radioterapia são fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda, independentemente do grupo de tratamento.<sup>5</sup>

Ocorreu uma diminuição significativa do LVEF de 6.6% no grupo placebo e de 3.8% no grupo com pertuzumab. Houve uma recuperação de  $\geq 50\%$  durante o tratamento ou após descontinuação (86.7% no grupo com pertuzumab e 72.0% no grupo placebo).<sup>5</sup>

A maioria destas reações adversas relacionadas com o coração foram reversíveis.<sup>8</sup>

### 8.4. Gravidez

Devido à informação limitada acerca da gravidez e o uso destes agentes terapêuticos, não é aconselhado o seu uso em mulheres durante a gravidez, a amamentar ou em mulheres

férteis que não usam contraceção. <sup>5</sup> Foi estudada a administração de pertuzumab em macacas *Cynomolgus* grávidas na fase de génese dos órgãos e observaram-se abortos espontâneos em 50% das macacas. <sup>10</sup>

É muito importante que a mulher que necessite de realizar este tratamento, faça um teste de gravidez antes do mesmo e recomenda-se a contraceção durante o tratamento e até 6 meses após. <sup>8</sup>

### 8.5. Idosos

127 dos doentes que participaram no estudo eram idosos ( $\geq 65$  anos). Concluiu-se que em termos de eficácia, as taxas de sucesso são semelhantes, em grupos com doentes  $\leq 65$  anos e  $\geq 65$  anos. Em relação à segurança, foram feitos mais ajustes de dose sobre o docetaxel a fim de controlar a toxicidade, em relação aos grupos mais jovens. Em consequência, houve menor incidência de neutropenia e neutropenia febril, normalmente associadas a este fármaco. <sup>18</sup>

## 9. NEOSPHERE trial

---

O ensaio NEOSPHERE (*Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation*) teve como objetivo avaliar o uso do pertuzumab como terapia neoadjuvante do cancro da mama HER2 positivo. Foi um ensaio aberto, multicêntrico, aleatorizado e de fase II, no qual fizeram parte 417 doentes, de 59 centros de investigação e de 16 países diferentes. <sup>13</sup> Os doentes tinham cancro da mama operável, localmente avançado ou inflamatório. <sup>19</sup>

Os tumores tinham 2 cm de diâmetro, no mínimo, medidos por mamografia e o estado do HER2 (positivo ou negativo) foi confirmado imuno-histoquimicamente. <sup>19</sup>

Este estudo teve como objetivo avaliar a resposta patológica completa (pCR) de 4 regimes terapêuticos neoadjuvantes, em doentes com cancro da mama HER2 positivo operável, localmente avançado ou inflamatório.



Os doentes receberam aleatoriamente 1 dos 4 tratamentos possíveis, antes da cirurgia: trastuzumab e docetaxel (TD), pertuzumab, trastuzumab e docetaxel (PTD), pertuzumab e trastuzumab (PT) ou pertuzumab e docetaxel (PD), tal como esquematizado na figura 7. <sup>13</sup>

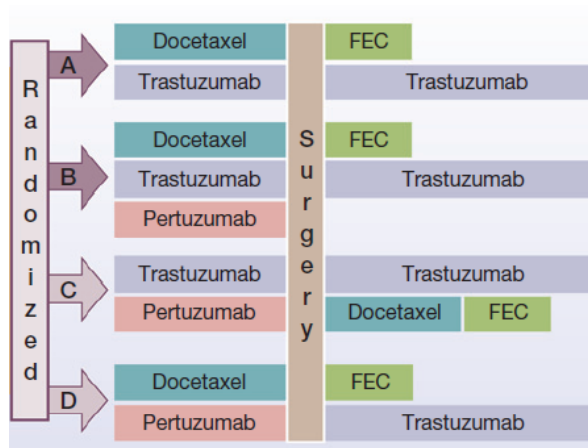


Fig7. Grupos de tratamento do ensaio clínico NEOSPHERE. <sup>13</sup>

A aleatorização foi feita de acordo com o tipo de cancro da mama (operável, localmente avançado ou inflamatório) e o estado do recetor hormonal (positivo ou negativo). <sup>13</sup>

### 9.1. Doses e administração

O esquema terapêutico PTD inclui 4 ciclos pré-cirúrgicos, administrados por infusão intravenosa, a cada 3 semanas. Os doentes receberam uma dose inicial de pertuzumab de 840 mg por infusão intravenosa (60 min), seguido de uma dose de 420 mg, a cada 3 semanas. Administrou-se trastuzumab numa dose inicial de 8 mg/kg de peso corporal, seguido de uma dose de 6 mg/kg de peso corporal, a cada 3 semanas. O docetaxel foi administrado numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup> ou de 100 mg/m<sup>2</sup> segundo o critério do investigador e dependendo dos efeitos adversos observados. 94% dos doentes foram submetidos a cirurgia, como planeado. Após cirurgia, todos os doentes receberam 3 ciclos de FEC (5-fluorouracilo (600 mg/m<sup>2</sup>), epirrubicina (90 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>)) administrados por infusão intravenosa, a cada 3 semanas e ainda trastuzumab no mesmo intervalo de tempo, até completar 1 ano de terapia. <sup>13, 19</sup>

O parâmetro principal, a resposta patológica completa (pCR), foi definido como a ausência de células neoplásicas invasivas na mama, por análise histopatológica da biópsia mamária, retirada durante a cirurgia. Segundo a FDA, a pCR total consiste na ausência de marcadores de cancro invasivo na mama após ressecção do tumor e nos nódulos linfáticos, independentemente da presença ou ausência de carcinoma residual *in situ*. <sup>13</sup> Foi calculado

dividindo o número de doentes que apresentaram pCR pelo total de doentes que participaram neste estudo.<sup>19</sup> No grupo de doentes que foi tratado com o pertuzumab, trastuzumab e docetaxel, a pCR foi de 45.8%, enquanto que o grupo placebo obteve uma pCR de 29%, como está representado no gráfico da figura 8.<sup>12</sup>

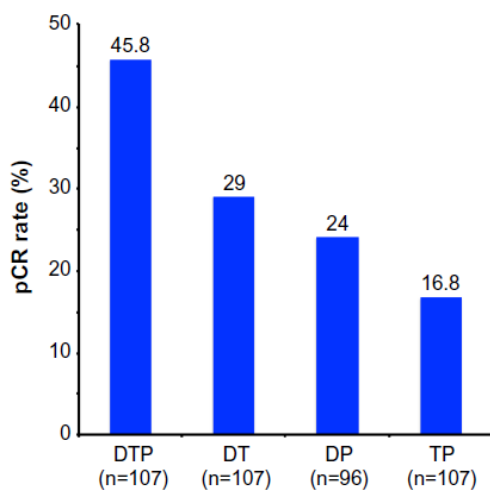


Fig8. Gráfico de barras com os diferentes grupos de tratamento e a respetiva pCR, relativamente ao ensaio Neosphere.<sup>22</sup>

Outros parâmetros analisados neste estudo foram: proporção de cirurgias conservadoras, sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência livre de doença (DFS). A PFS é definida como o intervalo de tempo entre a data da primeira randomização até à primeira documentação de progressão da doença ou morte; a DFS é definida como o intervalo de tempo entre a data da cirurgia (ausência de doença) até à primeira documentação de progressão da doença ou morte.<sup>13, 19</sup>

Pelos resultados obtidos, esta tripla combinação (trastuzumab, pertuzumab e docetaxel) parece contrariar a resistência ao trastuzumab.<sup>9</sup>

## 9.2. Reações Adversas

A primeira comparação feita a nível da segurança dos tratamentos foi entre a terapia com PTD e a terapia com TD. Ocorreram 14 mortes, sendo que uma foi devido a uma hepatite fulminante durante o período de tratamento neoadjuvante com PTD. As restantes mortes ocorreram devido à progressão da doença e ocorreram após a última dose de pertuzumab ( $\geq 30$  dias).<sup>13</sup>

As principais reações observadas ( $>30\%$ ) nos doentes com terapia com PTD foram alopecia, diarreia, náusea e neutropenia. As reações adversas de grau 3 ou superior mais comuns ( $>2\%$ ) foram neutropenia, neutropenia febril, leucopenia e diarreia. Devido a estas complicações, o tratamento neoadjuvante foi descontinuado em 1.9% dos doentes com

terapia com PTD. <sup>13</sup> Não houve casos de neutropenia febril nos doentes que receberam os dois anticorpos monoclonais (TP), o que indica que é o docetaxel a induzir este efeito. <sup>9</sup>

Durante a fase adjuvante, foram descritos efeitos adversos de grau 3 ou superior principalmente nos doentes com terapia com TP, devido ao facto do docetaxel ter sido administrado após administração do regime quimioterapêutico FEC. <sup>19</sup>

### 9.3. Cardiotoxicidade

A fração de ejeção ventricular esquerda foi analisada desde o início do estudo, durante a terapia neoadjuvante, a cada 6 semanas, após a cirurgia, 1 semana após o início da terapia adjuvante, a cada 3-4 ciclos da terapia adjuvante, no fim do tratamento e a cada 6 meses, durante 2 anos. <sup>13</sup>

A maioria das reações ocorreu durante o período adjuvante, quando os doentes estavam a receber trastuzumab. Todos os doentes que sofreram eventos cardíacos adversos assintomáticos recuperaram pelo menos 50% da LVEF sem qualquer intervenção. <sup>19</sup>

A incidência de disfunção ventricular esquerda (LVD) foi maior no grupo com terapia com PTD do que no grupo com TD (8% vs 2%). As taxas de LVD assintomática durante o tratamento neoadjuvante, adjuvante e durante o período de acompanhamento foram de 3%, 6% e 3%, respetivamente. No grupo com TD, a incidência de LVD foi menor (1%). LVD sintomático ocorreu apenas num doente com terapia com PT durante o período neoadjuvante. <sup>13</sup>

Foram estudados 16 biomarcadores diferentes durante este estudo entre os quais a expressão do *HER2*, a mutação do gene *PI3K*, as formas truncadas do *HER2* e a expressão de *IGFR* (*Insulin growth factor receptor*). Os resultados obtidos não foram clinicamente relevantes. <sup>14</sup>

## 10. TRYPHAENA trial

---

O ensaio TRYPHAENA (*Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab Concurrent or Sequential with an Anthracycline-Containing or Concurrent with an Anthracycline-free Standard Regimen*), de fase II, aleatorizado e multicêntrico, foi realizado com 225 doentes com cancro da mama *HER2* positivo localmente avançado, operável ou inflamatório. <sup>13</sup>

Os doentes foram selecionados aleatoriamente para 3 grupos de tratamento neoadjuvante, como demonstra o esquema da figura 9.<sup>13</sup>

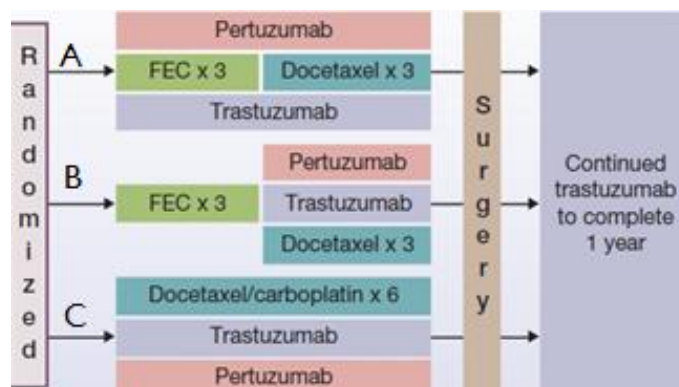


Fig9. Esquema dos grupos terapêuticos e ordem dos tratamentos respetivos ao ensaio clínico TRYPHAENA.<sup>13</sup>

Este ensaio teve o propósito de avaliar a toxicidade, em relação à função cardíaca, do duplo bloqueio em combinação com agentes quimioterapêuticos, como as antraciclinas e a carboplatina.<sup>8, 15</sup>

O pertuzumab e o trastuzumab foram administrados sequencialmente ou concomitantemente com um esquema terapêutico com antraciclinas ou concomitantemente com um esquema terapêutico sem antraciclinas, a fim de ser avaliada a segurança deste tratamento.<sup>13</sup> Após término do tratamento neoadjuvante, todos os doentes foram submetidos a cirurgia e subsequentemente receberam terapia adjuvante com trastuzumab até completar 1 ano.<sup>10</sup>

Apesar do parâmetro principal deste estudo ter sido a avaliação do risco cardíaco, foram avaliadas também a resposta patológica completa e a segurança. As taxas de pCR foram de 61.6% para o grupo A, 57.3% para o grupo B e de 66.2% para o grupo C (figura 10). Desta forma, a incorporação das antraciclinas no esquema não afetou as taxas de pCR alcançadas pelos anticorpos monoclonais de duplo bloqueio. Estes valores foram mais baixos nos doentes com tumores com recetores hormonais positivos.<sup>13</sup>

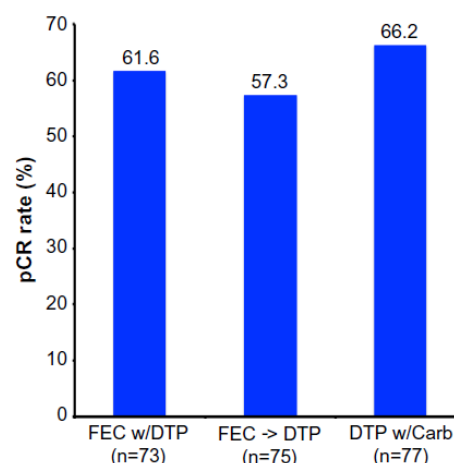


Fig10. Gráfico de barras com os diferentes grupos de tratamento e a respetiva pCR, relativamente ao ensaio TRYPHAENA.<sup>22</sup>

## 10.1. Reações Adversas

O principal parâmetro estudado foi a cardiotoxicidade causada pela administração concomitante de pertuzumab e trastuzumab com ou sem antraciclinas, os agentes terapêuticos a que mais se associam estas reações.<sup>10</sup>

Ocorreram 10 mortes durante o ensaio clínico, sendo que todas elas foram devido à progressão da doença e nenhuma delas ocorreu durante o período de tratamento neoadjuvante.<sup>13</sup>

As reações adversas que foram observadas neste estudo foram muito similares às do estudo NEOSPHERE, embora tenham ocorrido com maior frequência. Pode ter sido consequência da administração da quimioterapia previamente à cirurgia. As reações adversas de grau 3 ou superior (>2%) neste estudo foram neutropenia, diarreia, disfunção do ventrículo esquerdo, anemia, dispneia, náusea e vômitos. No grupo C houve reações adversas comuns adicionais (>30%) como a anemia e a trombocitopenia.<sup>13</sup>

## 10.2. Cardiotoxicidade

A maior incidência de disfunção ventricular esquerda e de descontinuação devido a efeitos adversos cardíacos ocorreu no grupo A.<sup>8</sup>

## 11. Perspetivas Futuras

---

Atualmente, a terapia direcionada contra o cancro da mama está a tornar-se antiquada, pois constitui uma abordagem única para todos os carcinomas da mama. Desde a descoberta dos efeitos do trastuzumab que a terapia direcionada sofreu grandes avanços. No futuro, espera-se uma evolução no estudo da genómica na identificação de biomarcadores e que, consequentemente, haja uma seleção de agentes ou combinações terapêuticas anti-HER2 específicos para cada doente e segundo as suas características particulares. Espera-se que os ensaios neoadjuvantes sejam mais explorados e mais utilizados no desenvolvimento de novas terapêuticas, de novos biomarcadores e na validação dos mesmos.<sup>8</sup>

A exploração da sequenciação do genoma humano em tumores está a tornar-se uma prática clínica rotineira. É esperado que nos próximos anos, a sequenciação de nova geração seja utilizada rotineiramente na descoberta de alterações genéticas em casos de cancro da mama. Embora seja uma evolução promissora, enfrenta uma série de desafios como as questões éticas e legais que surgem. Além disso, tem como consequência a produção de uma

enorme quantidade de dados e o desafio de identificar e diferenciar as mutações “driver” e as mutações “passenger”. Nesta nova era, vai ser muito importante manter o foco nas mutações “driver” pois poderão sofrer modelação por terapias direcionadas e posteriormente poderão ser estudadas em ensaios clínicos.<sup>8</sup>

No cancro da mama HER2 positivo, o mais importante será descobrir as mutações na via *PI3K*, não só por estas preverem um mau resultado pelo tratamento com trastuzumab e pertuzumab mas também porque os tumores que apresentarem este tipo de mutação podem vir a ser suscetíveis a inibidores do *PI3K*. Da mesma maneira, a sobreexpressão de *HER3* é um biomarcador importante que está associado a um mau prognóstico com tratamentos anti-*HER2*, incluindo o pertuzumab. Seria importante neste caso investigar terapias anti-*HER3*, de modo a melhorar o prognóstico.<sup>8</sup>

Infelizmente, apesar do cumprimento das terapêuticas descritas anteriormente, continua a haver muitos doentes que não conseguem atingir valores de pCR aceitáveis, e após algum tempo a doença progride. Os investigadores tentam agora descobrir novos biomarcadores que prevejam a resposta ou uma resistência ao tratamento direcionado contra o *HER2*. Por exemplo, os ensaios neoadjuvantes NEOSPHERE e TRYPHAENA analisaram múltiplos biomarcadores para avaliar a resposta ao tratamento, particularmente a resposta ao pertuzumab.<sup>10</sup>

Estão a ser pesquisados outros biomarcadores, como é o caso dos linfócitos infiltrantes de tumores (TILs). Algumas pesquisas mostraram a presença de TILs em tumores *HER2* positivos, relacionada com o tratamento com trastuzumab. Já foi possível associar níveis de TILs  $\geq 5\%$  a taxas de pCR maiores.<sup>10</sup>

Os ensaios clínicos neoadjuvantes que utilizam como parâmetro principal a pCR para avaliar a sobrevivência, podem ser considerados como um programa de triagem rápida de fármacos, identificação de biomarcadores e validação. A aprovação pela FDA do pertuzumab, como tratamento neoadjuvante, tendo por base a pCR, pode servir de modelo para novos ensaios. Nos próximos anos, os ensaios neoadjuvantes serão aplicados em grande extensão em clínicas da mama, não só na aprovação de novos fármacos mas também para avaliação do efeito sinérgico de diferentes combinações anti-*HER2*, identificando biomarcadores preditivos para tratamentos individuais.<sup>8</sup>

Os ensaios clínicos neoadjuvantes que testarem terapias combinadas com o potencial de superar a resistência pela inibição de “crosstalk” entre vias de sinalização, como é o caso

de terapias direcionadas contra o HER2 com inibidores do PI3K, serão particularmente relevantes.<sup>8</sup>

É necessário obter informações acerca do impacto da resistência ao trastuzumab das células tumorais HER2, isto é, se apesar da resistência continuam a ter sensibilidade ao pertuzumab e se é possível o desenvolvimento de resistência cruzada entre o trastuzumab e o pertuzumab em doentes com cancro da mama.<sup>10</sup>

Do mesmo modo, para tumores HER2 positivos, também positivos a recetores hormonais, seria pertinente que a terapia também interagisse com o recetor do estrogénio. Poderia resultar numa combinação eficaz com um efeito terapêutico aditivo. O estudo da segurança destes tratamentos é fundamental nestes ensaios.<sup>8</sup>

Uma das maiores preocupações é a suspeita de que os doentes com metástases no cérebro não respondem ao tratamento com pertuzumab e trastuzumab e, portanto, é um tema que pode vir a ser estudado futuramente.<sup>10</sup>

## 12. Custo do tratamento

---

Devido ao elevado preço das preparações de anticorpos monoclonais é de interesse avaliar a relação custo-benefício deste tratamento (análise farmacoeconómica).<sup>5</sup>

Tabela2. Preço de um frasco de pertuzumab, de trastuzumab e de docetaxel, representado em dólares e em euros (o do docetaxel está em forma de intervalo devido ao facto de haver vários laboratórios que o comercializam).<sup>9</sup>

| Fármaco (unidade) | \$              | €                   |
|-------------------|-----------------|---------------------|
| Pertuzumab        | \$4.075,66      | 3.395,80€           |
| Trastuzumab       | \$3.972,63      | 3.309,95€           |
| Docetaxel         | \$1.850-\$2.070 | 1.541,40€-1.724,70€ |

De acordo com os dados retirados de estudos clínicos, a duração média de tratamento com estes três fármacos é de 18.1 meses. Durante este período, o custo total deste regime terapêutico é de \$223.500, equivalente a 186.218€, para um doente com uma superfície corporal média (1.73 m<sup>2</sup>).<sup>9</sup>

### 13. Conclusão

---

O trastuzumab tornou-se a base do tratamento anti-HER2. A fim de contrariar alguns problemas que surgiram com a monoterapia, os investigadores concentraram-se em estudar o efeito terapêutico de combinações (aditivo ou sinérgico) levando ao aumento da eficácia.<sup>20</sup> O intervalo de tempo recomendado do tratamento com trastuzumab é de 1 ano, embora para alguns doentes seja benéfico reduzir até 6 meses, devido à cardiotoxicidade.<sup>4</sup>

O pertuzumab e o trastuzumab têm atividades antitumorais complementares e atuam de forma sinérgica quando usados juntos, uma vez que atuam em diferentes epítopes do *HER2*. Esta associação é também muito eficaz em doentes que sofreram progressão da doença, enquanto recebiam tratamento com pertuzumab ou outro fármaco isolado.<sup>5</sup>

No ensaio clínico CLEOPATRA, no tratamento de primeira linha do cancro de mama metastizado *HER2* positivo, os efeitos terapêuticos da combinação entre o pertuzumab, o trastuzumab e o docetaxel foram efetivamente mais eficazes do que no grupo placebo, passando a ser a terapia-padrão escolhida para esta doença. Ocorreu conseqüentemente um aumento da sobrevivência livre de progressão, da taxa de resposta objetiva e da sobrevivência global (por mais de 1 ano).<sup>5, 12</sup>

Em relação ao nível de segurança do pertuzumab em combinação com trastuzumab e o docetaxel, pode dizer-se que é relativamente seguro, tendo desencadeado alguns efeitos adversos, como é o caso da diarreia e da neutropenia febril. Não aumentou a incidência de problemas cardíacos e não afetou os parâmetros dos eletrocardiogramas.<sup>5</sup> Doentes asiáticos sofreram maior toxicidade dos tratamentos quando comparados com doentes de outros países.<sup>12</sup>

Em doentes que sofreram progressão da doença e que desenvolveram metástases no SNC, o uso de pertuzumab fez com que este desenvolvimento fosse atrasado, em relação ao grupo placebo.<sup>12</sup>

No ensaio clínico NEOSPHERE, a pCR foi estatisticamente maior no grupo de doentes que recebeu terapia PTD comparando com aqueles que receberam terapia TD.<sup>5</sup>

No ensaio clínico TRYPHAENA, as taxas de pCR mais altas foram encontradas nos grupos de doentes que foram tratados com terapias combinadas com pertuzumab.<sup>5</sup>



Estes dois últimos estudos foram cruciais para a aprovação do pertuzumab pela FDA em 2013 e pela EMA em 2014 como uma eficaz terapia neoadjuvante. Foi o primeiro fármaco a ser aprovado segundo o parâmetro pCR. A aprovação segundo este parâmetro é aceitável, numa fase neoadjuvante, segundo circunstâncias específicas de cada doente.<sup>8, 19</sup> É interessante comparar os valores de pCR de ambos os estudos. São significativamente mais altos no estudo TRYPHAENA, o que leva a concluir que períodos de tratamento neoadjuvante mais extensos acabam por ter maior benefício (12 semanas vs 18 semanas).<sup>10</sup>

A cardiotoxicidade provocada por este tratamento pensa-se ser devida a tratamentos anteriores, em doentes com cancro da mama em estado avançado, como por exemplo a exposição a antraciclinas. É também um fator de risco a presença de disfunção ventricular esquerda, consequência de tratamentos com trastuzumab.<sup>21</sup>

## Bibliografia

---

1. Sendur, A. N. M., Aksoy, S., Altundag, K. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *Current medical research and opinion*.2012, **28**:1709-16.
2. Hernández, J.J.C., Sánchez, C.A.R. & Morillo, E.B. (2012). *Oncologia Clínica* Ed.5. Aula Medica, Salamanca.
3. Genentech. What is HER2-positive Metastatic Breast Cancer. Acessível em: <https://www.gene.com> [consultado em 25 de agosto de 2017].
4. Mates, M., Fletcher, G. G., Freedman, O.C., Eisen, A., Ghandi, S., Trudeau, M.E., Dent, S.F. Systemic targeted therapy for HER2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline.*Current Oncology*.2014, **22**:S114-122.
5. McCormack, P.L. Pertuzumab: A review of its use for first-line combination treatment of HER2-positive metastatic breast cancer.*Adis*.2013, **73**:1491-1502.
6. Iborra, S., Stickeler, E. HER2-Orientated Therapy in Early and Metastatic Breast Cancer.*Breast Care*.2016, **11**:392-397.
7. National Cancer Institute. Cancer Treatment. Targeted Cancer Therapy. Acessível em: <https://www.cancer.gov> [consultado em 25 de agosto de 2017].
8. Reynolds, K., Saranji, S., Bardia, A., Dizon, D.S. Precision medicine and personalized breast cancer: combination pertuzumab therapy.*Pharmacogenomics and Personalized Medicine*.2014, **7**:95-105.
9. Chung, C., Lam, M.S.H. Pertuzumab for the treatment of human epidermal growth factor receptor type 2-positive metastatic breast cancer.*American Journal of Health-System Pharmacy*.2013, **70**:1579-1587.
10. Maly, J.J., Macrae, E.R. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Safety, Efficacy, and Progression Free Survival.*Breast Cancer: Basic and Clinical Research*.2014, **8**:81-88.
11. Bazley, L.A., Gullick, W.J. The epidermal growth factor receptor family.*Endocrine-Related Cancer*.2005, **12**:S17-27.

12. Kawajiri, H., Takashima, T., Kashiwagi, S., Noda, S., Onoda, N., Hirakawa, K. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015, **15**:17-26.
13. Amiri-Kordestani, L., Wedam, S., Zhang, L., Tang, S., Tilley, A., Ibrahim, A., Justice, R., Pazdur, R., Cortazar, P. First FDA Approval of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Pertuzumab for the treatment of Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2014, **20**:5359-5364.
14. O'Sullivan, C.C., Swain, S.M. Pertuzumab: evolving therapeutic strategies in the management of HER2-overexpressing breast cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2013, **13**:779-790.
15. Moya-Horno, I., Cortés, J. The expanding role of pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2015, **7**:125-132.
16. Baselga, J., Cortés, J., Kim, S., Im, S., Hegg, R., Im, Y., Roman, L., Pedrini, J.L., Pienkowski, T., Knott, A., Clark, E., Benyunes, M.C., Ross, G., Swain, S.M. Pertuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2012, **366**:109-119.
17. Richard, S., Selle, F., Lotz, J., Khalil, A., Gligorov, J., Soares, D.G. Pertuzumab and Trastuzumab: the rationale way to synergy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2016, **88**:565-577.
18. Miles, D., Baselga, J., Amadori, D., Sunpaweravong, P., Semiglazov, V., Knott, A., Clark, E., Ross, G., Swain, S.M. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013, **142**:89-99.
19. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y., Tseng, L., Liu, M., Lluch A., Staroslawska, E., Haba-Rodriguez, J., Im, S., Pedrini, J.L., Poirier, B., Morandi, P., Semiglazov V., Srimuninnimit, V., Bianchi G., Magazzú, D., McNally, V., Douthwaite, H., Ross, G., Valagussa, P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicenter, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2016, **17**:791-800.
20. Kümler, I., Tuxen, M.K., Nielsen, D.L. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013, **40**:259-270.

21. Portera, C.C., Walshe, J.M., Rosing, D.R., Denduluri, N., Berman, A.W., Vatas, U., Velarde, M., Chow, C.K., Steinberg, S.M., Nguyen, D., Yang, S.X., Swain, S.M. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with trastuzumab-insensitive HER2-positive metastatic breast cancer.*Clinical Cancer Research*.2015, **14**:2710-2716.
22. Gollamudi, J., Parvani, J.G., Shiemann, W.P., Vinayak, S. Neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: the clinical utility of pertuzumab.*Cancer Management and Research*.2016, **8**:21-31.